

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тофацитиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофацитиниб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

Тофацитиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тофацитиниба (в виде цитрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза и натрий (см. раздел 4.4).

Тофацитиниб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг тофацитиниба (в виде цитрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза и натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофацитиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На изломе — ядро белого или почти белого цвета.

Тофацитиниб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-голубого до голубого цвета. На изломе — ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тофацитиниб показан к применению по следующим показаниям:

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или с их непереносимостью (см. раздел 5.1). Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии в

случае непереносимости МТ или в случаях, когда лечение МТ нецелесообразно (см. разделы 4.4 и 4.5).

Псориатический артрит

Тофацитиниб в комбинации с МТ показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) с неадекватным ответом на один или несколько БПВП или с их непереносимостью (см. раздел 5.1).

Анкилозирующий спондилоартрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

Язвенный колит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии или биологических средств (см. раздел 5.1).

Ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Тофацитиниб показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (полиартрит с положительным [RF⁺] или отрицательным [RF⁻] ревматоидным фактором и распространенный олигоартрит) и ювенильного псориатического артрита (ПсА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше с неадекватным ответом на предыдущую терапию БПВП.

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с МТ или в виде монотерапии в случае непереносимости МТ или в тех случаях, когда продолжение лечения с применением МТ нецелесообразно.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов с легким/среднетяжелым течением и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1–2, но не получающих инвазивную или неинвазивную вентиляцию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и контролироваться врачами-специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показано применение тофацитиниба.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит и псориатический артрит

Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки, эту дозу не следует превышать.

При применении в комбинации с МТ коррекция дозы препарата не требуется.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки.

Язвенный колит

Индукционная терапия

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение 8 недель.

Пациенты, которые к неделе 8 не достигли достаточного терапевтического эффекта, могут продолжать прием препарата в индукционном режиме (10 мг два раза в сутки) еще 8 недель (т. е. всего в течение 16 недель), после чего перейти на прием препарата в дозе 5 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии. Индукционную терапию тофацитинибом прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза тофацитиниба для поддерживающей терапии составляет 5 мг перорально два раза в сутки.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется у пациентов с ЯК, у которых есть известные факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОНССС) и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. разделы 4.4 и 4.8).

Для пациентов с ЯК, у которых нет повышенного риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4), может рассматриваться применение тофацитиниба в дозе 10 мг перорально два раза в сутки, если у пациента наблюдается ослабление ответа на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки и отсутствие ответа на альтернативные методы лечения язвенного колита, такие как терапия ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии следует применять в течение как можно более короткого периода времени. Следует применять наиболее низкую эффективную дозу, необходимую для поддержания терапевтического ответа.

Пациентам, ответившим на лечение тофацитинибом, можно уменьшить дозу и /или прекратить применение глюкокортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

Повторный курс лечения при ЯК

В случае перерыва в лечении можно рассмотреть возможность возобновления терапии тофацитинибом. В случае потери ответа можно рассмотреть возможность повторной индукционной терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки. В клинических исследованиях период перерыва в лечении продолжался до 1 года. Эффективность может быть восстановлена после 8 недель терапии с применением дозы 10 мг два раза в сутки (см. раздел 5.1).

Полиартикулярный ЮИА и ювенильный ПсА (дети в возрасте от 2 до 18 лет)

Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии или в комбинации с МТ.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте 2 лет и старше основана на следующих весовых категориях:

Таблица 1. Доза тофацитиниба для лечения пациентов с пЮИА и ювенильным ПсА в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
10 – < 20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
20 – < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг) два раза в сутки

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получавшие тофацитиниб в форме раствора 5 мл для приема внутрь два раза в сутки, могут быть переведены на тофацитиниб в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг два раза в сутки. Пациенты с массой тела < 40 кг не могут быть

переведены с тофацитиниба в форме раствора для приема внутрь на другую форму.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза тофацитиниба для взрослых пациентов составляет 10 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Тофацитиниб должен применяться только у госпитализированных пациентов и под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт лечения данного заболевания. Если выписка из стационара происходит до завершения 14-дневного периода лечения, прием тофацитиниба следует прекратить.

Две таблетки препарата Тофацитиниб 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофацитиниб 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофацитиниб 10 мг.

Временное или полное прекращение терапии у взрослых и детей

При развитии у пациента серьезной инфекции лечение тофацитинибом следует приостановить до установления контроля над инфекцией.

Может потребоваться временное прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию. Рекомендации по временному или полному прекращению терапии, приведенные в таблицах 2, 3 и 4 ниже, зависят от степени тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных показателей (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 750 клеток/мм³.

Таблица 2. Низкое абсолютное число лимфоцитов

Низкое абсолютное число лимфоцитов (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендации
АЧЛ больше или равно 750	Доза должна быть сохранена.
АЧЛ 500–750	При стойком снижении этого показателя (2 последовательных значения в этом диапазоне при рутинном лабораторном исследовании) необходимо уменьшить дозу или приостановить прием препарата. Пациентам, получающим тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в сутки. Пациентам, получающим тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, следует приостановить применение препарата. При повышении АЧЛ выше 750 терапию следует возобновить в соответствии с клиническими показаниями.
АЧЛ меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1200 клеток/мм³.

Таблица 3. Низкое абсолютное число нейтрофилов

Низкое абсолютное число нейтрофилов (см. раздел 4.4)	
Лабораторный	Рекомендации

показатель (клеток/мм ³)	
АЧН больше 1000	Без изменений.
АЧН 500–1000	При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или временно приостановить прием. Для пациентов, получающих препарат Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих препарат Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, временно приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 возобновить прием препарата Тофацитиниб в соответствии с клиническими показаниями.
АЧН меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл.

Таблица 4. Низкое значение гемоглобина

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (г/дл)	Рекомендации
≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Без изменений.
< 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует временно приостановить применение препарата Тофацитиниб до нормализации значений гемоглобина.

Взаимодействия

Общая суточная доза тофацитиниба должна быть снижена вдвое у пациентов, получающих мощные ингибиторы цитохрома Р450 (СYP) 3А4 (например, кетоконазол), или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию изофермента СYP3А4, так и к мощному ингибированию изофермента СYP2С19 (например, флуконазол) (см. раздел 4.5) следующим образом:

- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 5 мг два раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг один раз в сутки (взрослые пациенты и дети).
- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 10 мг два раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг два раза в сутки (взрослые пациенты).

Только для детей: имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала терапии тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении терапии, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Прекращение приема при АС

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение при АС наблюдается в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении лечения, если у пациента не наблюдается клинического

улучшения в течение этого периода времени.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены. О применении у пациентов в возрасте 65 лет и старше см. в разделе 4.4.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Таблица 5. Коррекция дозы при нарушении функции печени

Степень нарушения функции печени	Классификация	Коррекция дозы при нарушении функции печени для таблеток различной силы действия
Легкая степень	Класс А по классификации Чайлд — Пью	Коррекция дозы не требуется.
Средняя степень	Класс В по классификации Чайлд — Пью	Дозу следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки. Дозу следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг два раза в сутки (см. раздел 5.2).
Тяжелая степень	Класс С по классификации Чайлд — Пью	Тофацитиниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

Таблица 6. Коррекция дозы при нарушении функции почек

Степень нарушения функции почек	Клиренс креатинина	Коррекция дозы при нарушении функции почек для таблеток различной силы действия
Легкая степень	50–80 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Средняя степень	30–49 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Тяжелая степень (включая пациентов на гемодиализе)	< 30 мл/мин	Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг один раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 10 мг два раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг два раза в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать препарат в сниженной дозе даже после гемодиализа (см. раздел 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 7 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.

Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени

легкой или средней степени представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Критерии коррекции дозы/временного прекращения лечения/прекращения лечения^а

Лабораторный показатель/ состояние/взаимодействие	Значение	Рекомендация
Лабораторные отклонения		
Абсолютное число лимфоцитов	≥ 250 клеток/мм ³	Без изменений
	< 250 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Абсолютное число нейтрофилов	≥ 500 клеток/мм ³	Без изменений
	< 500 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл	Без изменений
	$< 8,0$ г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ $< 5 \times$ ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	≥ 1000 клеток/мм ³	Без изменений
	< 1000 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Особые группы пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг два раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² и < 90 мл/мин/1,73 м ²)	Без изменений
	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) или средней степени (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	5 мг два раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19	5 мг два раза в сутки

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГН — верхняя граница нормы.

^a Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте младше 2 лет с полиартикулярным ЮИА и ювенильным ПсА не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями (например, язвенный колит) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь вне зависимости от приема пищи.

Пациентам, которым трудно глотать, таблетки тофацитиниба можно измельчать и запивать водой.

4.3. Противопоказания

Применение тофацитиниба противопоказано при:

- гиперчувствительности к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- активном туберкулезе (ТБ), тяжелых инфекциях, таких как сепсис, или оппортунистических инфекциях (см. раздел 4.4);
- тяжелом нарушении функции печени (см. раздел 4.2);
- беременности и в период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения у пациентов:

- в возрасте 65 лет и старше;
- с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, пациентов-курильщиков в настоящее время или в прошлом в течение длительного периода);
- с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или в анамнезе).

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смерти по любой причине при приеме тофацитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. дополнительную информацию ниже в разделах 4.4 и 5.1).

Применение в комбинации с другими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО α , антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции и

высокоактивные иммунодепрессанты (такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус), из-за возможности усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

В клинических исследованиях РА при применении тофацитиниба в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота возникновения нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ при применении тофацитиниба в сравнении с применением ингибиторов ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

По результатам апостериорного поискового анализа в рамках данного исследования у пациентов с известными факторами риска ВТЭ случаи последующей ВТЭ наблюдались чаще у пациентов, получавших лечение тофацитинибом, у которых через 12 месяцев лечения уровень D-димера был $\geq 2 \times$ ВГН (верхняя граница нормы), чем у пациентов, у которых уровень D-димера был $< 2 \times$ ВГН; это не было очевидно у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО. Интерпретация ограничена малым числом явлений ВТЭ и ограниченной доступностью анализа на D-димер (анализ выполнялся только на начальном этапе, через 12 месяцев и в конце исследования). У пациентов, не имеющих ВТЭ во время исследования, средние уровни D-димера были значительно снижены через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения. Однако уровни D-димера $\geq 2 \times$ ВГН через 12 месяцев наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется для пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. раздел 4.2).

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. также раздел 4.4 «Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)» и «Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания») тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

У пациентов с факторами риска развития ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, тофацитиниб следует применять с осторожностью. Факторы риска ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, включают: наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Для пациентов с РА с известными факторами риска ВТЭ следует рассмотреть возможность определения уровней D-димера после приблизительно 12 месяцев лечения. Если результат

анализа на D-димер составляет $\geq 2 \times$ ВГН, следует убедиться, что клиническая польза превышает риски до принятия решения о продолжении лечения тофацитинибом.

Необходимо немедленно провести оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и прекратить применение тофацитиниба у пациентов с подозрением на ВТЭ независимо от дозы или показания к применению.

Тофацитиниб не изучался, и его применения следует избегать у пациентов с тромбозом в анамнезе или подтвержденным тромбозом в настоящий момент времени, а также у пациентов с нарушением свертываемости крови в личном и семейном анамнезе первой степени родства.

Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков тромбоза глубоких вен/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.

Тромбоз вен сетчатки глаза

О случаях тромбоза вен сетчатки глаза (ТВСГ) сообщалось у пациентов, получавших тофацитиниб (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае появления симптомов, указывающих на ТВСГ.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями (см. раздел 4.8). Риск возникновения оппортунистических инфекций выше у пациентов, проживающих в регионах Азии (см. раздел 4.8). Пациенты с ревматоидным артритом, принимающие глюкокортикостероиды, могут иметь предрасположенность к развитию инфекций.

Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы Янус-киназы или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует применять у пациентов с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченного туберкулеза; подтвержденные инфекции гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) или ВИЧ инфекции.

Не следует начинать применение тофацитиниба у пациентов с активными инфекциями, включая местные инфекции.

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19;
- с рецидивирующими инфекциями;
- с наличием серьезной или оппортунистической инфекции в анамнезе;

- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по микозам;
- с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Лечение следует временно приостановить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба пациент подлежит немедленному и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом, показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.8). Лечение тофацитинибом пациентов в возрасте 65 лет и старше следует рассматривать только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов терапии (см. раздел 5.1).

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении, в этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание число лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе 4.2.

Туберкулез

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с туберкулезом в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует оценить состояние пациента и провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с местными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии тофацитинибом подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с отрицательным результатом исследования на туберкулез, но с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом теста, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует рассмотреть необходимость проведения противотуберкулезной терапии. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром. Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса), описаны в клинических исследованиях тофацитиниба (см. раздел 4.8).

При лечении тофацитинибом частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться:

- у пациентов японской или корейской национальностей;

- у пациентов с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³ (см. раздел 4.2);
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали два или более биологических БПВП;
- у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг два раза в сутки.

Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С при скрининге исключали из клинических исследований. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

По крайней мере, один подтвержденный случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) был зарегистрирован у пациентов с РА, получавших тофацитиниб в пострегистрационном периоде. ПМЛ может привести к летальному исходу, и это следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией и появлением новых неврологических симптомов или их нарастанием.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались основные нежелательные сердечно-сосудистые события (ОНССС).

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1). У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения (см. раздел 5.1).

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Тофацитиниб может неблагоприятно влиять на механизмы защиты организма от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, особенно немеланомного рака кожи (НМРК), рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

В других клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения препарата также наблюдались случаи развития НМРК, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного НМРК)

тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. раздел 5.1).

Немеланомный рак кожи

Всем пациентам, особенно пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи, рекомендуется периодически проводить обследование кожи (см. таблицу 8 в разделе 4.8).

Интерстициальная болезнь легких

Также рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе хронического заболевания легких, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям. У пациентов, получавших тофацитиниб в клинических исследованиях при РА и в условиях пострегистрационного применения, были зарегистрированы явления интерстициальной болезни легких (некоторые из них с летальным исходом), хотя роль ингибирования Янус-киназы (JAK) в развитии этих явлений неизвестна. Известно, что пациенты азиатского происхождения с РА подвержены повышенному риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует проявлять осторожность.

Случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна.

Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны брюшной полости подлежат незамедлительному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Переломы

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы переломы.

Тофацитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска переломов, например у пожилых пациентов, женщин и пациентов, получающих глюкокортикостероиды, независимо от показания и режима дозирования.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов (см. раздел 4.8 «Анализ для определения уровней печеночных ферментов»). Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи реакций гиперчувствительности на фоне применения тофацитиниба. Аллергические реакции включали ангионевротический отек и крапивницу, некоторые случаи оценивались как серьезные. В случае возникновения серьезной анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

При лечении тофацитинибом наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 750 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Не рекомендуется начинать или продолжать терапию тофацитинибом у пациентов с подтвержденным числом лимфоцитов менее 750 клеток/мм³. Число лимфоцитов следует контролировать на начальном этапе, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от числа лимфоцитов представлены в разделе 4.2.

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (менее 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом при АЧН менее 1000 клеток/мм³ у взрослых пациентов и при АЧН менее 1200 клеток/мм³ у детей не рекомендуется. АЧН следует контролировать на начальном этапе, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от АЧН приведены в разделе 4.2.

Гемоглобин

При лечении тофацитинибом наблюдалось снижение уровня гемоглобина. Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом при уровне гемоглобина менее 9 г/дл у взрослых пациентов и менее 10 г/дл у детей. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от уровня гемоглобина приведены в разделе 4.2.

Мониторинг уровня липидов

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови — общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии 8 недель после начала терапии тофацитинибом. Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

Гипогликемия у пациентов, получающих препараты для лечения диабета

Сообщалось о случаях гипогликемии после начала терапии тофацитинибом у пациентов, получавших препараты для лечения диабета. В случае гипогликемии может потребоваться корректировка дозы противодиабетического препарата.

Вакцинация

Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно с пЮИА и ювенильным ПсА, выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с тофацитинибом. При принятии решения о применении живых вакцин до начала лечения тофацитинибом следует учитывать наличие иммуносупрессии у соответствующего пациента.

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым вниманием относиться к пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП. Если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем

заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется провести анализ на наличие антител к ВВО.

Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. Данные о вторичной передаче инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, отсутствуют.

Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или ЭКМО

Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО. Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с лекарственными препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2).

Экспозиция тофацитиниба уменьшается при его одновременном применении с мощными индукторами изоферментов CYP (например, рифампицином). Вероятность значительного влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4), флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19), такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) и циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) повышает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) тофацитиниба, тогда как его одновременное применение с рифампицином (мощным индуктором изоферментов CYP) снижает AUC тофацитиниба. Одновременное применение тофацитиниба с мощными индукторами изоферментов CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или

снижению клинического ответа на терапию (см. рисунок 1). Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

При одновременном применении с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение максимальной концентрации (C_{max}) тофацитиниба, тогда как при одновременном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином наблюдалось снижение его C_{max} . Одновременное применение с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА (см. рисунок 1).

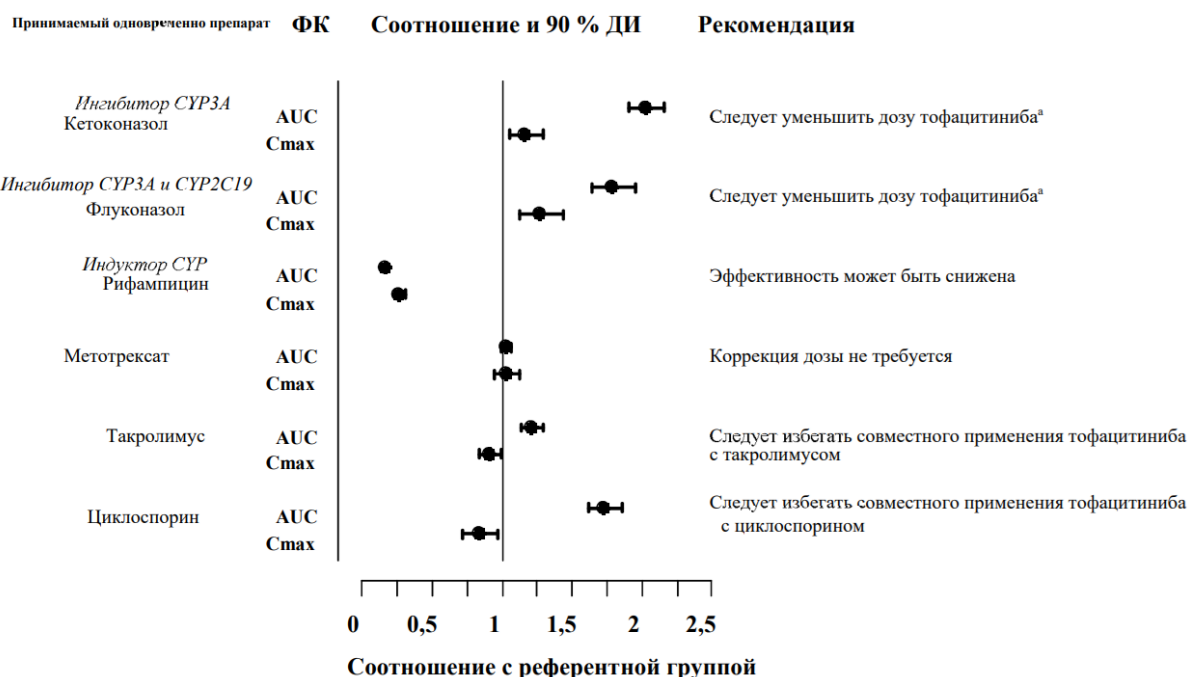


Рисунок 1. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

Примечание: референтная группа принимала тофацитиниб в виде монотерапии.

^a У пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки. У пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки (см. раздел 4.2).

Возможное влияние тофацитиниба на ФК других лекарственных препаратов

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на ФК пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин-добровольцев.

Одновременное применение тофацитиниба с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и C_{max} МТ на 10 % и 13 % соответственно у пациентов с РА. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции индивидуальных доз метотрексата.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии тофацитинибом и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились.

Было выявлено тератогенное действие тофацитиниба и воздействие на роды и перинатальное и постнатальное развитие у крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена.

Нельзя исключать наличие риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба в период кормления грудью противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Формальные исследования потенциального влияния тофацитиниба на репродуктивную функцию человека не проводились. Тофацитиниб нарушал репродуктивную функцию у самок крыс, но не нарушал репродуктивную функцию у самцов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тофацитиниб не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или оказывает незначительное влияние.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ревматоидный артрит

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции (см. раздел 4.4). Наиболее частыми серьезными инфекциями в популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших тофацитиниб, были пневмония (1,7 %), опоясывающий герпес (0,6 %), инфекция мочевого тракта (0,4 %), воспаление подкожной жировой клетчатки (0,4 %), дивертикулит (0,3 %) и аппендицит (0,2 %). К оппортунистическим инфекциям, зарегистрированным при применении тофацитиниба, относились туберкулез и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Также возможно возникновение других серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

Самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев двойных слепых клинических исследований с применением плацебо или МТ в качестве контроля включали головную боль (3,9 %), инфекции верхних дыхательных путей (3,8 %), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (3,3 %), диарею (2,9 %), тошноту (2,7 %) и артериальную гипертензию (2,2 %).

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых плацебо-контролируемых исследований или исследований с МТ

в качестве препарата контроля потребовалась в 38 % случаев для пациентов, принимавших тофацитиниб. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии в течение первых 3 месяцев в контролируемых клинических исследованиях, включали опоясывающий герпес (0,19 %) и пневмонию (0,15 %).

Псориатический артрит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным ПсА, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Анкилозирующий спондилоартрит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным АС, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Язвенный колит

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в исследованиях индукционной терапии, были головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах терапии, получавших тофацитиниб и плацебо, наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, причем наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было усугубление ЯК.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с ЯК, получавших тофацитиниб, соответствует профилю безопасности при применении тофацитиниба по показанию РА.

Серьезные инфекции, включая сепсис, венозная тромбоэмболия, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 8 представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с РА, ПсА, АС и ЯК с разделением по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития нежелательных реакций классифицирована следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 8. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит
	Нечасто	туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция
	Редко	сепсис, уросепсис, диссеминированный туберкулез, бактериемия, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> , пневмококковая пневмония, бактериальная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит
	Очень редко	туберкулез центральной нервной системы, криптококковый менингит, некротизирующий фасциит, энцефалит, стафилококковая бактериемия, инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> , атипичная микобактериальная инфекция
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	рак легких, немеланомный рак кожи
	Редко	лимфома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	лимфопения, анемия
	Нечасто	лейкопения, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	гиперчувствительность к лекарственному препарату*, ангионевротический отек*, крапивница*
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	дислипидемия, гиперлипидемия, дегидратация
Психические нарушения	Нечасто	бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	головная боль
	Нечасто	парестезия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	повышение артериального давления
	Нечасто	венозная тромбоземболия**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	кашель
	Нечасто	одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Часто	боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
тракта		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	жировой гепатоз, повышение активности ферментов печени, повышение уровня трансаминаз, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы
	Редко	нарушение функциональных проб печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	сыпь, акне
	Нечасто	эритема, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	артралгия
	Нечасто	отек суставов, тендинит
	Редко	боль в мышцах и костях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	периферический отек
	Нечасто	лихорадка, утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение концентрации креатинфосфокиназы крови
	Нечасто	повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности, повышение массы тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	растяжение связок, растяжение мышц

Примечания:

* Данные спонтанных сообщений.

** Венозная тромбоэмболия включает в себя ТЭЛА, ТГВ и тромбоз вен сетчатки глаза.

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоэмболия

Ревматоидный артрит

В рамках крупного (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного наблюдательного исследования безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска наблюдалась повышенная дозозависимая частота возникновения ВТЭ у пациентов, получавших тофацитиниб, в сравнении с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО (см. раздел 5.1). Большинство этих явлений были серьезными, некоторые привели к смерти. Частота возникновения ТЭЛА (95%-й доверительный интервал [ДИ]) в группах, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) и 0,06 (0,01–0,17) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков (ОР) для ТЭЛА составило 2,93 (0,79–10,83) и 8,26 (2,49–27,43) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 10 мг два раза

в сутки соответственно (см. раздел 5.1). Среди пациентов, получавших тофацитиниб, у которых наблюдалась ТЭЛА, у большинства (97 %) отмечались факторы риска развития ВТЭ.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных рандомизированных контролируемых клинических исследований фазы 2 и 3 у 420 пациентов (233 пациенто-лет наблюдений), получавших тофацитиниб до 48 недель, не наблюдалось явлений ВТЭ.

Язвенный колит

В продолжающемся исследовании-продолжении при ЯК наблюдались случаи ТЭЛА и ТГВ у пациентов с факторами риска ВТЭ, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

Общие инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев лечения в группах монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки (всего 616 пациентов) и в дозе 10 мг два раза в сутки (всего 642 пациента) составляла 16,2 % (100 пациентов) и 17,9 % (115 пациентов) соответственно по сравнению с 18,9 % (23 пациента) в группе плацебо (всего 122 пациента). В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов, получавших фоновую терапию БПВП, частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев в группах применения БПВП в комбинации с тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки (всего 973 пациента) и в дозе 10 мг два раза в сутки (всего 969 пациентов) составляла 21,3 % (207 пациентов) и 21,8 % (211 пациентов) соответственно по сравнению с 18,4 % (103 пациента) в группе комбинированного применения плацебо и БПВП (всего 559 пациентов).

Наиболее часто регистрируемыми инфекциями были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (3,7 % и 3,2 % соответственно).

Общая частота возникновения инфекций при применении тофацитиниба во всей популяции оценки долгосрочной безопасности (всего 4867 пациентов) составила 46,1 пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет (43,8 и 47,2 пациентов с явлениями при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно). Для пациентов (всего 1750), получавших монотерапию, частота инфекций составила 48,9 и 41,9 пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. Для пациентов (всего 3117), получавших фоновую терапию БПВП, частота инфекции составила 41,0 и 50,3 пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 на протяжении плацебо-контролируемого периода до 16 недель частота возникновения инфекций в группе, получавшей тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (185 пациентов), составляла 27,6 %, а частота в группе, получавшей плацебо (187 пациентов), составляла 23,0 %. В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки до 48 недель, частота возникновения инфекций составляла 35,1 %.

Язвенный колит

В рандомизированных 8-недельных исследованиях индукционной терапии фазы 2/3 доля пациентов с инфекциями составляла 21,1 % (198 пациентов) в группе, получавшей тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, по сравнению с 15,2 % (43 пациента) в группе плацебо. В рандомизированном 52-недельном исследовании поддерживающей терапии фазы

3 доля пациентов с инфекциями составила 35,9 % (71 пациент) в группе применения тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 39,8 % (78 пациентов) в группе применения тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки по сравнению с долей 24,2 % (48 пациентов) в группе плацебо.

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом наиболее частой регистрируемой инфекцией был назофарингит, возникший у 18,2 % пациентов (211 пациентов).

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом общая частота возникновения инфекций составила 60,3 явления на 100 пациенто-лет (с вовлечением 49,4 % пациентов; всего 572 пациента).

Серьезные инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 6 месяцев и 24 месяца частота серьезных инфекций в группе монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки составила 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. В группе монотерапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки частота возникновения инфекций составила 1,6 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет, в группе плацебо — 0 явлений на 100 пациенто-лет и в группе МТ — 1,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

В исследованиях продолжительностью 6, 12 или 24 месяца частота серьезных инфекций в группах пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и 10 мг два раза в сутки в комбинации с БПВП, составила 3,6 и 3,4 пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно по сравнению с 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет в группе плацебо в комбинации с БПВП.

В популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших препарат, общая частота серьезных инфекций составила 2,4 и 3,0 пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, воспаление подкожной жировой клетчатки, гастроэнтерит и дивертикулит. Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

В рамках большого (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования для оценки безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, у которых отмечался как минимум один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалась повышенная дозозависимая частота развития серьезных инфекций при применении тофацитиниба в сравнении с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.4).

Частота развития серьезных инфекций (95%-й ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составила 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО ОР для серьезных инфекций составило 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки соответственно.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки до 48 недель, зарегистрирован один случай серьезной инфекции (асептический менингит), что составляет 0,43 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

Язвенный колит

Частота возникновения и типы серьезных инфекций в клинических исследованиях при ЯК были в целом сходны со значениями, зарегистрированными в клинических исследованиях при РА в группах монотерапии тофацитинибом.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбоэмболию, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Серьезные инфекции у пожилых пациентов

Из 4271 пациента, включенного в исследования I–IV при РА (см. раздел 5.1), в общей сложности 608 пациентов с РА были в возрасте от 65 лет, включая 85 пациентов в возрасте 75 лет и старше. Частота серьезных инфекций у пациентов в возрасте от 65 лет, получавших тофацитиниб, была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4,8 на 100 пациенто-лет в сравнении с 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно).

В рамках большого (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования для оценки безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, у которых отмечался как минимум один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалась повышенная частота развития серьезных инфекций у пациентов в возрасте 65 лет и старше при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в сравнении с ингибиторами ФНО и тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки (см. раздел 4.4). Частота развития серьезных инфекций (95%-й ДИ) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет составила 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) и 3,73 (2,81; 4,85) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО соответственно.

По сравнению с ингибиторами ФНО ОР для серьезных инфекций у пациентов в возрасте ≥ 65 лет составило 1,08 (0,74; 1,58) и 1,55 (1,10; 2,19) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно.

Серьезные инфекции по данным пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности

Данные пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности, в котором оценивали тофацитиниб у пациентов с РА из реестра (US Corrona), показали, что численно более высокая частота возникновения серьезных инфекций наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением в дозе 11 мг один раз в сутки, чем у принимавших тофацитиниб в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 5 мг два раза в сутки. Общие показатели частоты возникновения (95%-й ДИ) (т. е. без поправки на возраст или пол) в зависимости от доступности каждой лекарственной формы через 12 месяцев после начала лечения составляли 3,45 (1,93; 5,69) и 2,78 (1,74; 4,21), а через 36 месяцев — 4,71 (3,08; 6,91) и 2,79 (2,01; 3,77) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, принимавших таблетки с модифицированным высвобождением в дозе 11 мг один раз в сутки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 мг два раза в сутки соответственно. Не скорректированное отношение рисков составило 1,30 (95%-й ДИ: 0,67; 2,50) через 12 месяцев и 1,93 (95%-й ДИ: 1,15; 3,24) через 36 месяцев для таблетки с модифицированным высвобождением, 11 мг, один раз в сутки по сравнению с таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, 5 мг, два раза в сутки. Данные основаны на небольшом количестве пациентов с явлениями, наблюдавшимися с относительно большими доверительными интервалами и ограниченным временем наблюдения.

Реактивация вирусных инфекций

Пациенты, получающие лечение тофацитинибом и являющиеся лицами японской или корейской национальностей, или пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП; пациенты с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³ или пациенты, получающие тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску развития опоясывающего герпеса (см. раздел 4.4).

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО наблюдалась повышенная частота возникновения опоясывающего герпеса. Частота возникновения (95%-й ДИ) опоясывающего герпеса у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 3,75 (3,22–4,34), 3,94 (3,38–4,57) и 1,18 (0,90–1,52) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня менее 500 клеток/мм³ наблюдались у 0,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм³ — у 1,9 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки в совокупности.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня ниже 500 клеток/мм³ наблюдались у 1,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм³ — у 8,4 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки в совокупности.

Подтвержденное снижение АЧЛ до уровня ниже 750 клеток/мм³ было связано с более высокой частотой возникновения серьезных инфекций (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях при ЯК изменения АЧЛ, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Нейтрофилы

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденные случаи снижения АЧН до уровня менее 1000 клеток/мм³ наблюдались у 0,08 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки в совокупности. Подтвержденных случаев снижения АЧН до уровня менее 500 клеток/мм³ ни в одной из групп зарегистрировано не было. Четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций выявлено не было.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА характер и частота возникновения подтвержденных случаев снижения АЧН соответствовали наблюдаемым в контролируемых клинических исследованиях (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях при ЯК изменения АЧН, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Тромбоциты

В рамках контролируемых клинических исследований фазы 3 (РА, ПсА, АС, ЯК) количество тромбоцитов у пациентов должно было составлять $\geq 100\,000$ клеток/мм³ для включения в

исследование, таким образом, в отношении пациентов с количеством тромбоцитов $< 100\ 000$ клеток/мм³ до начала лечения тофацитинибом информация отсутствует.

Анализ для определения уровней печеночных ферментов

Подтвержденное повышение активности ферментов печени, превышающее более чем в 3 раза верхнюю границу нормы ($3 \times \text{ВГН}$), нечасто наблюдалось среди пациентов с РА. У таких пациентов с повышением активности ферментов печени изменение режима терапии (например, снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба) приводило к их снижению или нормализации.

В контролируемой части исследования монотерапии при РА фазы 3 (продолжительностью 0-3 месяца) (исследование I, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно.

В исследовании фазы 3 с проведением монотерапии при РА (продолжительностью 0-24 месяца) (исследование VI, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 7,1 %, 3,0 % и 3,0 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 3,3 %, 1,6 % и 1,5 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно.

В контролируемой части исследований фазы 3 с фоновой терапией БПВП при РА (продолжительностью 0–3 месяца) (исследования II–V, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,9 %, 1,24 % и 1,14 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно. В этих исследованиях повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,72 %, 0,5 % и 0,31 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно.

В долгосрочных продленных исследованиях с проведением монотерапии при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,1 % и 1,4 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки.

В долгосрочных продленных исследованиях с фоновой терапией БПВП при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,8 % и 1,6 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки.

В большом ($N = 4362$) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышение уровня АЛТ до величин, равных или превышающих $3 \times \text{ВГН}$, наблюдалось у 6,01 %, 6,54 % и 3,77 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. Повышение уровня АСТ до величин, равных или превышающих $3 \times \text{ВГН}$, наблюдалось у 3,21 %, 4,57 % и 2,38 % пациентов, получавших

тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно.

В клинических исследованиях при ЯК изменения уровней печеночных ферментов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Липиды

В контролируемых двойных слепых клинических исследованиях РА повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов) сначала оценивали через один месяц после начала применения тофацитиниба. Выявленное в эту временную точку повышение уровня липидов сохранялось и далее.

Обобщенная информация об изменении показателей липидного обмена от исходного уровня и до конца контролируемых клинических исследований РА (6–24 месяца) приведена ниже:

- Среднее значение холестерина ЛПНП через 12 месяцев увеличилось на 15 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки. Через 24 месяца данный показатель составлял 16 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, и 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.
- Среднее значение холестерина ЛПВП через 12 месяцев увеличилось на 17 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 18 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, а через 24 месяца данный показатель составлял 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, и 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

После отмены терапии тофацитинибом уровни липидов возвращались к исходным показателям.

Соотношение средних значений холестерина ЛПНП/ЛПВП и соотношения аполипопротеина В (АпоВ)/АпоА1 были практически неизменными у пациентов, получавших тофацитиниб.

В контролируемом клиническом исследовании РА повышенные уровни холестерина ЛПНП и АпоВ снижались до исходного уровня в ответ на терапию статинами.

В популяциях оценки долгосрочной безопасности при РА повышение показателей липидного обмена соответствовало таковому в контролируемых клинических исследованиях.

Изменения параметров липидного обмена относительно исходного уровня до 24 месяцев включительно, наблюдавшиеся в большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, обобщены ниже:

- На 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 13,80 %, 17,04 % и 5,50 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. На 24-м месяце это увеличение составило 12,71 %, 18,14 % и 3,64 % соответственно.
- На 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 11,71 %, 13,63 % и 2,82 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. На 24-м месяце это увеличение составило 11,58 %, 13,54 % и 1,42 % соответственно.

В клинических исследованиях у пациентов с ЯК изменения уровней липидов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Инфаркт миокарда

Ревматоидный артрит

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний частота возникновения (95%-й ДИ) нелетального инфаркта миокарда при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) и 0,16 (0,07, 0,31) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. Было зарегистрировано небольшое количество случаев инфаркта миокарда с летальным исходом, при этом частота его возникновения была аналогичной у пациентов, получавших тофацитиниб, и у пациентов, получавших ингибиторы ФНО (см. разделы 4.4 и 5.1). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Злокачественные новообразования, кроме НМРК

Ревматоидный артрит

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний частота возникновения (95%-й ДИ) рака легкого при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) и 0,13 (0,05, 0,26) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Частота возникновения лимфомы (95%-й ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) и 0,02 (0,00, 0,10) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный ПсА

Нежелательные реакции у пациентов с ЮИА, принимавших участие в программе клинической разработки, по типу и частоте соответствовали таковым у взрослых пациентов с РА, за исключением некоторых инфекций (грипп, фарингит, синусит, вирусная инфекция) и желудочно-кишечных или общих расстройств (боли в животе, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, кашель), которые чаще встречались у детей с ЮИА. МТ был наиболее частым сопутствующим стандартным синтетическим БПВП (ссБПВП) (в день 1 156 из 157 пациентов, получавших терапию ссБПВП, принимали МТ). Данных о профиле безопасности тофацитиниба, применяемого одновременно с любыми другими ссБПВП, недостаточно.

Инфекции

В двойной слепой части основного исследования фазы 3 (исследование ЛА-I) инфекция была наиболее частой нежелательной реакцией (44,3 %). Инфекции, как правило, были легкой или средней степени тяжести.

В объединенной популяции оценки безопасности у 7 пациентов были выявлены серьезные инфекции во время лечения тофацитинибом в течение отчетного периода (до 28 дней после

последней дозы исследуемого препарата), что составляет частоту возникновения 1,92 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет: пневмония, эпидуральная эмпиема (с синуситом и поднадкостничным абсцессом), пилонидальная киста, аппендицит, пиелонефрит, вызванный кишечной палочкой, абсцесс конечности и инфекция мочевого тракта.

В объединенной популяции оценки безопасности у 3 пациентов были выявлены несерьезные явления опоясывающего герпеса; частота возникновения составила 0,82 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. Еще у одного пациента был зарегистрирован серьезный случай опоясывающего герпеса после отчетного периода.

Реакции со стороны печени

Для включения в исследование пациенты, участвовавшие в основном исследовании ЮИА, должны были иметь уровни АСТ и АЛТ менее чем в 1,5 раза выше ВГН. В объединенной популяции оценки безопасности у 2 пациентов зарегистрировано повышение уровня АЛТ в ≥ 3 раза выше ВГН на 2 визитах подряд. Ни одно из явлений не соответствовало критериям закона Хая. Оба пациента получали фоновую терапию МТ, и каждое явление разрешилось после прекращения терапии МТ и полного прекращения терапии тофацитинибом.

Лабораторные анализы

Изменения показателей лабораторных анализов у пациентов с ЮИА в программе клинической разработки соответствовали изменениям, наблюдаемым у взрослых пациентов с РА. Для включения в основное исследование у пациентов с ЮИА число тромбоцитов должно было составлять $\geq 100\,000$ клеток/мм³, поэтому информация о пациентах с ЮИА, у которых число тромбоцитов до начала лечения тофацитинибом составляло $< 100\,000$ клеток/мм³, отсутствует.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояния пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота при передозировке тофацитиниба не существует. Следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Данные по фармакокинетике препарата при однократном приеме в дозе до 100 мг включительно у здоровых добровольцев указывают на то, что более 95 % принятой дозы выводится в течение 24 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы Янус-киназ (JAK).

Код АТХ: L04AF01.

Механизм действия

Тофацитиниб является мощным, селективным ингибитором киназ семейства Янус-киназ. В ферментативных анализах тофацитиниб ингибирует JAK1, JAK2, JAK3 и в меньшей степени тирозин-киназу-2 (TyK2). В то же время тофацитиниб обладает высокой степенью селективности в отношении других киназ в геноме человека. В клетках человека тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигналов с помощью гетеродимерных рецепторов цитокинов, связанных с JAK3 и (или) JAK1, с функциональной селективностью к рецепторам цитокинов, которые передают сигналы через пары киназ JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 тофацитинибом ослабляет передачу сигнала интерлейкинами (ИЛ-2, -4, -6, -7, -9, -15 и -21) и интерферонами типа I и типа II, что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответов.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с РА лечение тофацитинибом в течение периода до 6 месяцев сопровождается дозозависимым снижением количества циркулирующих натуральных киллеров CD16/56⁺ (НК-клеток), при этом расчетное максимальное снижение регистрировалось приблизительно через 8–10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно исчезали в течение 2–6 недель после прекращения терапии. Терапия тофацитинибом сопровождалась дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺) были незначительными и непостоянными.

После длительного лечения (медиана продолжительности терапии тофацитинибом около 5 лет) медианное снижение количества клеток CD4⁺ и CD8⁺ составило 28 % и 27 % соответственно по сравнению с исходным уровнем. В отличие от наблюдавшегося снижения после кратковременного применения препарата количество натуральных киллеров CD16/56⁺ продемонстрировало медианное увеличение на 73 % по сравнению с исходным уровнем. Дальнейшего увеличения количества В-лимфоцитов CD19⁺ после длительного лечения тофацитинибом не наблюдалось. После временного прекращения терапии все эти изменения уровня подгрупп лимфоцитов возвращались к исходному уровню. Данные о связи между серьезными или оппортунистическими инфекциями либо опоясывающим герпесом и снижением уровня подгрупп лимфоцитов отсутствуют (для получения информации о мониторинге абсолютного количества лимфоцитов см. раздел 4.2).

Изменения общего уровня IgG, IgM и IgA в сыворотке крови в течение 6-месячного применения тофацитиниба у пациентов с РА были небольшими, не зависели от дозы и были сходны с изменениями, наблюдавшимися при приеме плацебо, что указывает на отсутствие системного подавления гуморального иммунного ответа.

После терапии тофацитинибом у пациентов с РА наблюдалось быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении периода приема препарата. Изменения уровня СРБ, наблюдавшиеся в ходе лечения тофацитинибом, полностью не исчезали в течение 2 недель после прекращения терапии, что свидетельствует о

более длительной фармакодинамической активности препарата относительно его периода полувыведения.

Исследования вакцин

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с РА, начинавших терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или плацебо, количество пациентов с иммунным ответом на вакцину против гриппа было сопоставимым в обеих группах: 57 % в группе тофацитиниба и 62 % в группе плацебо. При применении пневмококковой полисахаридной вакцины количество пациентов с иммунным ответом на вакцину было следующим: 32 % пациентов, получавших тофацитиниб и МТ; 62 % пациентов, получавших тофацитиниб в виде монотерапии; 62 % пациентов, получавших МТ в виде монотерапии; 77 % пациентов, получавших плацебо. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна, однако сходные результаты были получены в отдельном исследовании вакцинации при применении вакцин против гриппа и пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов, получавших долгосрочную терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки.

Было проведено контролируемое исследование у пациентов с РА, получавших фоновую терапию МТ, которым была проведена вакцинация живой ослабленной вакциной против вируса герпеса за 2–3 недели перед началом 12-недельного периода лечения тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки или плацебо. Через 6 недель были выявлены признаки гуморального и клеточного иммунных ответов на вакцину против вируса ветряной оспы как у пациентов, получавших тофацитиниб, так и у пациентов, получавших плацебо. Эти ответы были сходны с наблюдаемыми у здоровых добровольцев в возрасте от 50 лет и старше. У пациента без признаков инфекции вирусом ветряной оспы в анамнезе и отсутствием антител к вирусу ветряной оспы на начальном этапе развилась генерализованная форма ветряной оспы через 16 дней после вакцинации. Применение тофацитиниба было прекращено, и пациент выздоровел после лечения противовирусным лекарственным средством в стандартной дозе. В последующем у пациента развились устойчивые, хотя и отсроченные, гуморальный и клеточный иммунные ответы на вакцину (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Эффективность и безопасность тофацитиниба (в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой) оценивались в 6 рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях у пациентов старше 18 лет с активным РА, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR). В таблице 9 представлена информация, касающаяся дизайна исследования и характеристик популяции.

Таблица 9. Клинические исследования фазы 3 с применением тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки у пациентов с РА

Исследования	Исследование I (ORAL Solo)	Исследование II (ORAL Sync)	Исследование III (ORAL Standard)	Исследование IV (ORAL Scan)	Исследование V (ORAL Step)	Исследование VI (ORAL Start)	Исследование VII (ORAL Strategy)
Выборка пациентов	БППП-НО	БППП-НО	МТ-НО	МТ-НО	иФНО-НО	Ранее не получавшие МТ ^a	МТ-НО
Контроль	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	МТ	МТ Адалимумаб

Исследование	Исследование I (ORAL Solo)	Исследование II (ORAL Sync)	Исследование III (ORAL Standard)	Исследование IV (ORAL Scan)	Исследование V (ORAL Step)	Исследование VI (ORAL Start)	Исследование VII (ORAL Strategy)
Фоновое лечение	Нет ^б	сБПРП	МТ	МТ	МТ	Нет ^б	3 параллельные группы: • монотерапия тофацитиниб • тофацитиниб + МТ • адалимумаб+ МТ
Ключевые характеристики	Монотерапия	Различные сБПРП	Активный контроль (адалимумаб)	Рентгенография	иФНО-НО	Монотерапия, активный препарат сравнения (МТ), рентгенография	Тофацитиниб в комбинации с МТ и без МТ по сравнению с адалимумабом в комбинации с МТ
Количество пациентов, получавших лечение	610	792	717	797	399	956	1146
Общая продолжительность исследования	6 месяцев	1 год	1 год	2 года	6 месяцев	2 года	1 год
Составные первичные конечные точки оценки эффективности ^в	Месяц 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (COЭ) < 2,6	Месяц 6: ACR20 DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3: HAQ-DI	Месяц 6: ACR20 DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3: HAQ-DI	Месяц 6: ACR20 mTSS DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3: HAQ-DI	Месяц 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (COЭ) < 2,6	Месяц 6: mTSS ACR70	Месяц 6: ACR50
Время обязательного перехода с плацебо на тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг два раза в сутки	Месяц 3	Месяц 6 (пациентов, получавших плацебо, с улучшением по количеству отекающих и болезненных при пальпации суставов < 20 %, переводили на терапию тофацитинибом на 3-м месяце терапии)			Месяц 3	НП	НП

^а ≤ 3 доз еженедельно (пациенты, ранее не получавшие МТ).

^б Разрешалось применение противомаларийных средств.

^в Использовались следующие составные первичные конечные точки: среднее изменение балла по шкале mTSS от исходного уровня; процент пациентов, ответивших по критериям ACR20 или ACR70; среднее изменение балла по опроснику HAQ-DI от исходного уровня; доля пациентов с оценкой по шкале DAS28-4(COЭ) < 2,6 (ремиссия).

mTSS — балл по модифицированной шкале Шарпа (modified Total Sharp Score); ACR20(70) — улучшение ≥ 20 % (≥ 70 %) по критериям Американской коллегии ревматологов; DAS28 — показатель активности заболевания (Disease Activity Score), определяемый путем оценки 28 суставов; COЭ — скорость оседания эритроцитов, HAQ-

DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности (Health Assessment Questionnaire Disability Index); БПРП — базисный противоревматический препарат; НО — неадекватный ответ; ссБПРП — стандартный синтетический БПРП; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли; НП — неприменимо; МТ — метотрексат.

Клинический ответ

Ответ по критериям ACR

Процентные доли пациентов, получавших тофацитиниб, у которых были достигнуты ответы по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy, указаны в таблице 10. Во всех исследованиях у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, наблюдались статистически значимые значения частоты ответов по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 3 и 6 месяцев в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (или в сравнении с пациентами, получавшими МТ, в исследовании ORAL Start).

В ходе исследования ORAL Strategy ответ в группе тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в комбинации с МТ был численно схожим с ответом в группе адалимумаба в дозе 40 мг в комбинации с МТ, и оба они были численно выше, чем ответ в группе тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки.

Эффект лечения у пациентов был сходным независимо от статуса пациента по ревматоидному фактору, возраста, пола, расовой принадлежности или течения заболевания. Время до возникновения ответа было коротким (в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync и ORAL Step ответ появлялся уже на неделе 2), и степень выраженности ответа продолжала повышаться во время лечения. Как и общий ответ по критериям ACR у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, каждый компонент ответов по критериям ACR непрерывно улучшался по сравнению с исходным уровнем, включая: количество болезненных при пальпации и отежных суставов, общая оценка состояния врачом и пациентом, показатели индекса инвалидности, оценка выраженности боли и уровень СРБ, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с МТ или другие БПРП во всех исследованиях.

Таблица 10. Доля пациентов с ответом по критериям ACR (%)

ORAL Solo: пациенты с неадекватным ответом на БПРП				
Конечная точка	Время	Плацебо N = 122	Монотерапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки N = 241	Монотерапия тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки N = 243
ACR20	Месяц 3	26	60***	65***
	Месяц 6	НП	69	71
ACR50	Месяц 3	12	31***	37***
	Месяц 6	НП	42	47
ACR70	Месяц 3	6	15*	20***
	Месяц 6	НП	22	29
ORAL Sync: пациенты с неадекватным ответом на БПРП				
Конечная точка	Время	Плацебо + БПРП N = 158	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в комбинации с БПРП N = 312	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в комбинации с БПРП N = 315
ACR20	Месяц 3	27	56***	63***
	Месяц 6	31	53***	57***
	Месяц 12	НП	51	56
ACR50	Месяц 3	9	27***	33***

	Месяц 6	13	34***		36***
	Месяц 12	НП	33		42
ACR70	Месяц 3	2	8**		14***
	Месяц 6	3	13***		16***
	Месяц 12	НП	19		25
ORAL Standard: пациенты с неадекватным ответом на МТ					
Конечная точка	Время	Плацебо	Тофацитиниб два раза в сутки + МТ		Адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели + МТ
ACR20		N = 105	5 мг N = 198	10 мг N = 197	N = 199
	Месяц 3	26	59***	57***	56***
	Месяц 6	28	51***	51***	46**
	Месяц 12	НП	48	49	48
ACR50	Месяц 3	7	33***	27***	24***
	Месяц 6	12	36***	34***	27**
	Месяц 12	НП	36	36	33
ACR70	Месяц 3	2	12**	15***	9*
	Месяц 6	2	19***	21***	9*
	Месяц 12	НП	22	23	17
ORAL Scan: пациенты с неадекватным ответом на МТ					
Конечная точка	Время	Плацебо + МТ N = 156	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ N = 316		Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ N = 309
ACR20	Месяц 3	27	55***		66***
	Месяц 6	25	50***		62***
	Месяц 12	НП	47		55
	Месяц 24	НП	40		50
ACR50	Месяц 3	8	28***		36***
	Месяц 6	8	32***		44***
	Месяц 12	НП	32		39
	Месяц 24	НП	28		40
ACR70	Месяц 3	3	10**		17***
	Месяц 6	1	14***		22***
	Месяц 12	НП	18		27
	Месяц 24	НП	17		26
ORAL Step: пациенты с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО					
Конечная точка	Время	Плацебо + МТ N = 132	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ N = 133		Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ N = 134
ACR20	Месяц 3	24	41*		48***
	Месяц 6	НП	51		54
ACR50	Месяц 3	8	26***		28***
	Месяц 6	НП	37		30
ACR70	Месяц 3	2	14***		10*
	Месяц 6	НП	16		16

ORAL Start: пациенты, ранее не получавшие МТ				
Конечная точка	Время	МТ N = 184	Монотерапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки N = 370	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки монотерапия N = 394
ACR20	Месяц 3	52	69***	77***
	Месяц 6	51	71***	75***
	Месяц 12	51	67**	71***
	Месяц 24	42	63***	64***
ACR50	Месяц 3	20	40***	49***
	Месяц 6	27	46***	56***
	Месяц 12	33	49**	55***
	Месяц 24	28	48***	49***
ACR70	Месяц 3	5	20***	26***
	Месяц 6	12	25***	37***
	Месяц 12	15	28**	38***
	Месяц 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: пациенты с неадекватным ответом на МТ				
Конечная точка	Время	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки N = 384	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ N = 376	Адалимумаб + МТ N = 386
ACR20	Месяц 3	62,50	70,48†	69,17
	Месяц 6	62,84	73,14†	70,98
	Месяц 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Месяц 3	31,51	40,96†	37,31
	Месяц 6	38,28	46,01†	43,78
	Месяц 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Месяц 3	13,54	19,41†	14,51
	Месяц 6	18,23	25,00†	20,73
	Месяц 12	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05.

** p < 0,001.

*** p < 0,0001 в сравнении с плацебо (в сравнении с МТ для исследования ORAL Start).

† p < 0,05 — тофацитиниб в дозе 5 мг + МТ в сравнении с тофацитинибом в дозе 5 мг для исследования ORAL Strategy (номинальные p-значения без поправки по методу множественных сравнений).

N — количество пациентов, включенных в анализ; ACR20/50/70 — улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов ≥ 20, 50, 70 %; НП — неприменимо; МТ — метотрексат.

Ответ по шкале DAS28-4 (COЭ)

В исследованиях фазы 3 средний показатель активности заболевания (DAS28-4[COЭ]) у пациентов на начальном этапе составил 6,1–6,7 баллов. Через 3 месяца у пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенное снижение показателя DAS28-4(COЭ) относительно исходного уровня (среднее улучшение) на 1,8–2,0 и 1,9–2,2 баллов соответственно по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,7–1,1). Доля пациентов, достигших клинической ремиссии по показателю DAS28 (DAS28-4(COЭ) < 2,6) в исследованиях ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard, указана в таблице 11.

Таблица 11. Количество пациентов, у которых на 3 и 6-м месяцах была достигнута ремиссия, определяемая как балл DAS28-4(СОЭ) < 2,6 (%)

	Временная точка	N	%
ORAL Step: пациенты с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ	Месяц 3	133	6
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ	Месяц 3	134	8*
Плацебо + МТ	Месяц 3	132	2
ORAL Sync: пациенты с неадекватным ответом на БПРП			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Месяц 6	312	8*
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки	Месяц 6	315	11***
Плацебо	Месяц 6	158	3
ORAL Standard: пациенты с неадекватным ответом на МТ			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ	Месяц 6	198	6*
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТТ	Месяц 6	197	11***
Адалимумаб в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 недели + МТ	Месяц 6	199	6*
Плацебо + МТ	Месяц 6	105	1

* $p < 0,05$.

*** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо.

П/к — подкожно; N — количество пациентов, включенных в анализ; DAS28 — показатель активности заболевания, определяемый путем оценки 28 суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Рентгенологическое подтверждение ответа

В исследованиях ORAL Scan и ORAL Start сдерживание прогрессирования структурных поражений суставов оценивали по рентгенологическим данным и выражали как среднее изменение относительно исходного уровня балла по шкале mTSS и ее компонентам, балльной оценки эрозии и балльной оценки сужения суставной щели (ССЩ) через 6 и 12 месяцев.

В исследовании ORAL Scan применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки с фоновой терапией МТ в значительно большей степени сдерживало прогрессирование структурных повреждений по сравнению с плацебо в комбинации с МТ при оценке через 6 и 12 месяцев. При режиме дозирования 5 мг два раза в сутки тофацитиниб в комбинации с МТ оказывал сходное влияние на среднее прогрессирование структурных поражений (статистически не значимое). Результаты анализа балльной оценки эрозии и ССЩ соответствовали общим результатам.

В группе плацебо в комбинации с МТ у 78 % пациентов не отмечалось прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования (изменения балла по шкале mTSS на 0,5 или менее) при оценке на 6-м месяце по сравнению с 89 % и 87 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки (в комбинации с МТ) соответственно (оба результата были значимыми в сравнении с комбинацией плацебо и МТ).

В исследовании ORAL Start монотерапия тофацитинибом в значительно большей степени сдерживала прогрессирование структурных повреждений в сравнении с МТ при оценке через 6 и 12 месяцев, как показано в таблице 12. Этот эффект также сохранялся к месяцу 24. Результаты анализов балльной оценки эрозии и ССЩ соответствовали общим результатам.

В группе МТ у 70 % пациентов не отмечалось прогрессирования заболевания по результатам рентгенологического исследования при оценке через 6 месяцев по сравнению с 83 % и 90 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки соответственно.

Оба результата были значимыми в сравнении с МТ.

Таблица 12. Рентгенологические изменения через 6 и 12 месяцев

	ORAL Scan: пациенты с неадекватным ответом на МТ				
	Плацебо + МТ N = 139 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ N = 277 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ Средняя разница в сравнении с плацебо^b (ДИ)	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ N = 290 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ Средняя разница в сравнении с плацебо^b (ДИ)
mTSS ^b Исходный уровень	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
Месяц 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	–0,3 (–0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	–0,4 (–0,8; 0,0)
Месяц 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	–0,6 (–1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	–0,9 (–1,5; –0,2)
	ORAL Start: Пациенты, ранее не получавшие МТ				
	МТ N = 168 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки N = 344 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки Средняя разница в сравнении с МТ^г (ДИ)	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки N = 368 Среднее значение (CO)^a	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки Средняя разница в сравнении с МТ^г (ДИ)
mTSS ^b Исходный уровень	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
Месяц 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	–0,7 (–1,0; –0,3)	0,0 (1,2)	–0,8 (–1,2; –0,4)
Месяц 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a CO — стандартное отклонение.

^b Разница между средними значениями для тофацитиниба и плацебо, рассчитанными по методу наименьших квадратов (95%-й ДИ — 95%-й доверительный интервал).

^в Данные за 6 и 12 месяцев представляют собой среднее изменение относительно исходного уровня.

^г Разница между средними значениями для тофацитиниба и МТ, рассчитанными по методу наименьших квадратов (95 %-й ДИ).

Ответ со стороны функционального статуса и результаты, связанные с состоянием здоровья

Было показано, что тофацитиниб в виде монотерапии или в комбинации с МТ улучшал функциональное состояние, измеряемое с помощью опросника HAQ-DI. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, было продемонстрировано существенное улучшение функционального состояния относительно исходного уровня по сравнению с плацебо через 3 месяца (исследования ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step) и через 6 месяцев (исследования ORAL Sync и ORAL Standard). В исследованиях ORAL Solo и ORAL Sync у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенно более выраженное улучшение функционального статуса по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, начиная уже с недели 2. Изменения индекса HAQ-DI от исходного уровня в исследованиях ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync представлены в таблице 13.

Таблица 13. Среднее изменение индекса HAQ-DI относительно исходного уровня, рассчитанное по методу наименьших квадратов, через 3 месяца

Плацебо + МТ	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТ	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТ	Адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели + МТ
ORAL Standard: пациенты с неадекватным ответом на МТ			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: пациенты с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО			
N = 118	N = 117	N = 125	НП
-0,18	-0,43***	-0,46***	НП
Плацебо + БППП	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + БППП	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + БППП	
ORAL Sync: пациенты с неадекватным ответом на БППП			
N = 147	N = 292	N = 292	НП
-0,21	-0,46***	-0,56***	НП

Примечания: *** $p < 0,0001$, тофацитиниб в сравнении с плацебо + МТ; N — количество пациентов; НП — неприменимо; HAQ-DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности.

Оценка связанного со здоровьем качества жизни пациентов проводилась с помощью краткого опросника оценки общего состояния здоровья (SF-36). У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, отмечалось существенно более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо по всем 8 разделам опросника, а также по суммарному баллу физического компонента и суммарному баллу психического компонента через 3 месяца в исследованиях ORAL Solo, ORAL Scan и ORAL Step. В исследовании ORAL Scan среднее улучшение по опроснику SF-36 у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Улучшение показателя повышенной утомляемости оценивали по шкале «Функциональная оценка терапии хронических заболеваний: повышенная утомляемость» (FACIT-F) через 3 месяца во всех исследованиях. Во всех 5 исследованиях у пациентов, получающих тофацитиниб в дозах 5 мг или 10 мг два раза в сутки, наблюдались более благоприятные результаты в отношении повышенной утомляемости по сравнению с исходным уровнем, чем при приеме плацебо. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan среднее улучшение по опроснику FACIT-F у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Оценка улучшения сна проводилась с помощью кратких шкал «Индекс нарушений сна I и II» опросника «Исследование медицинских результатов для сна» (MOS-Sleep) через 3 месяца во всех исследованиях. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенно более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследованиях ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Scan. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan среднее улучшение по обеим шкалам у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Продолжительность клинического ответа

Продолжительность эффекта лечения оценивалась на основании частоты ответов по критериям ACR20, ACR50, ACR70 в исследованиях длительностью до двух лет. Изменения средних значений балла по опроснику HAQ-DI и индекса DAS28-4(COЭ) сохранялись в обеих группах лечения тофацитинибом до окончания исследований.

Также представляются доказательства сохранения эффективности лечения тофацитинибом в течение периода до 5 лет на основании данных, полученных в рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также в завершенном открытом долгосрочном исследовании последующего наблюдения длительностью до 8 лет.

Данные о долгосрочной контролируемой безопасности

Исследование ORAL Surveillance (A3921133) представляло собой большое (N = 4362) пострегистрационное рандомизированное исследование с активным контролем по наблюдению за безопасностью пациентов с ревматоидным артритом в возрасте от 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: курильщик сигарет в настоящее время; диагностированная артериальная гипертензия; сахарный диабет; преждевременная ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе; ишемическая болезнь сердца в анамнезе, включая наличие в анамнезе процедуры реваскуляризации, аортокоронарного шунтирования, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома; а также наличие внесуставных заболеваний, связанных с РА, например узелков, синдрома Шегрена, анемии хронических заболеваний, легочных проявлений). У большинства (более 90 %) пациентов, получавших тофацитиниб, которые были курильщиками в настоящее время или в прошлом, стаж курения составлял более 10 лет с медианой 35,0 и 39,0 лет курения соответственно. Пациенты должны были получать стабильную дозу метотрексата перед началом исследования; коррекция дозы во время исследования разрешалась.

Была проведена рандомизация пациентов в группы открытого применения тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или ингибитора ФНО (либо этанерцепта в дозе 50 мг один раз в неделю, либо адалимумаба в дозе 40 мг один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Составные первичные конечные точки включают подтвержденные случаи злокачественных новообразований (кроме НМРК) и подтвержденные основные нежелательные сердечно-сосудистые события; совокупная частота возникновения и статистическая оценка конечных точек являются данными, подлежащими маскировке кодов лечения. В данном исследовании план зависел от наступления явлений, а также требовалось вести наблюдение как минимум за 1500 пациентов в течение 3 лет. Терапия тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки в исследовании была прекращена, а пациентов перевели на применение дозы 5 мг два раза в сутки в связи с дозозависимым проявлением явлений ВТЭ. Для пациентов в группе лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки данные, собранные до и после переключения дозы, были проанализированы в их первоначально рандомизированной группе терапии.

Исследование не соответствовало критерию не меньшей эффективности для первичного сравнения комбинированных доз тофацитиниба и ингибитора ФНО, поскольку верхний предел 95%-го ДИ для ОР превысил предварительно указанный критерий не меньшей эффективности, равный 1,8, для установленного ОНССС и выявленных злокачественных новообразований, за исключением НМРК.

Ниже представлены результаты для подтвержденного экспертной оценкой ОНССС, подтвержденных экспертной оценкой злокачественных новообразований, за исключением НМРК, и других выборочных явлений.

ОНССС (включая инфаркт миокарда) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение числа нелетальных инфарктов миокарда по сравнению с ингибитором ФНО. У пациентов, получавших

тофацитиниб, наблюдалась повышенная дозозависимая частота развития явлений ВТЭ по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 14. Частота возникновения и соотношение рисков ОНССС, инфаркта миокарда и венозной тромбоэмболии

	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки ^а	Все дозы тофацитиниба ^б	Ингибитор ФНО (иФНО)
ОНССС^в				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Инфаркт миокарда с летальным исходом^в				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	0,00 (0,00; беск.)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Нелетальный инфаркт миокарда^в				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
ВТЭ^г				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
ТЭЛА^г				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
ТГВ^г				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

Примечания:

^а Группа лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки включает данные пациентов, которые были переведены с тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в результате модификации исследования.

^б Комбинированный тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

^в На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 60 дней после прекращения терапии.

^г На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

Сокращения: ОНССС — основные нежелательные сердечно-сосудистые события; ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ФНО — фактор некроза опухоли; ЧВ — частота возникновения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; беск. — бесконечность.

Следующие прогностические факторы для развития инфаркта миокарда (летального и нелетального) были определены с использованием многовариантной модели Кокса с обратным отбором: возраст ≥ 65 лет, мужчина, курение в настоящее время или в прошлом, наличие в анамнезе диабета и ишемической болезни сердца (включая инфаркт миокарда,

ишемическую болезнь сердца, стабильную стенокардию или процедуры на коронарной артерии) (см. разделы 4.4 и 4.8).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось повышение частоты злокачественных новообразований, за исключением НМРК, особенно рака легких, лимфомы, и повышение частоты развития НМРК.

Таблица 15. Частота возникновения и соотношение рисков злокачественных новообразований^а

	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки ^б	Все дозы тофацитиниба ^в	Ингибитор ФНО (иФНО)
Злокачественные новообразования, исключая НМРК				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Рак легкого				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Лимфома				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
НМРК				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

Примечания:

^а Для злокачественных новообразований, за исключением НМРК, рака легких и лимфомы на основании явлений, возникших во время лечения или после прекращения терапии до конца исследования. Для НМРК на основании явлений, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

^б Группа лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки включает данные пациентов, которые были переведены с тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в результате модификации исследования.

^в Комбинированный тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

Сокращения: НМРК — немеланомный рак кожи; ФНО — фактор некроза опухоли; ЧВ — частота возникновения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Следующие прогностические факторы для развития злокачественных новообразований, за исключением НМРК, были определены с использованием многовариантной модели Кокса с обратным отбором: возраст ≥ 65 лет и курение в настоящее время или в прошлом (см. разделы 4.4 и 4.8).

Смертность

Отмечена повышенная смертность у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Смертность была обусловлена в основном сердечно-сосудистыми явлениями, инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Таблица 16. Частота возникновения и соотношение рисков смертности^а

	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки ^б	Все дозы тофацитиниба ^в	Ингибитор ФНО (иФНО)
Смертность (по любой причине)				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Инфекции с летальным исходом				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,88 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Сердечно-сосудистые явления с летальным исходом				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Злокачественные новообразования с летальным исходом				
ЧВ (95%-й ДИ) на 100 пациенто-лет	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
ОР (95%-й ДИ) по сравнению с иФНО	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; беск.)	2,53 (0,30; 21,64)	

Примечания:

^а На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

^б Группа лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки включает данные пациентов, которые были переведены с тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в результате модификации исследования.

^в Комбинированный тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

Сокращения: ФНО — фактор некроза опухоли; ЧВ — частота возникновения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; беск. — бесконечность.

Псориатический артрит

Эффективность и безопасность тофацитиниба (в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой) оценивали в ходе 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы 3 у взрослых пациентов с активным ПсА (≥ 3 отежных и ≥ 3 болезненных при пальпации суставов). Требовалось, чтобы у пациентов на момент скринингового визита был активный бляшечный псориаз. В обоих исследованиях первичными конечными точками были частота ответа по критериям ACR20 и изменение оценки по опроснику HAQ-DI через 3 месяца относительно исходного уровня.

В исследовании ПсА-I (OPAL BROADEN) была проведена оценка 422 пациентов, у которых ранее наблюдался неадекватный ответ (в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью) на ссБПРП (для 92,7 % пациентов это был МТ); у 32,7 % пациентов в этом исследовании ранее наблюдался неадекватный ответ на > 1 ссБПРП или 1 ссБПРП в комбинации с таргетным синтетическим БПРП (тсБПРП). В исследовании OPAL BROADEN не допускалась предыдущая терапия ингибитором ФНО. Требовалось, чтобы все пациенты одновременно принимали 1 ссБПРП; 83,9 % пациентов одновременно получали МТ; 9,5 % — сульфасалазин, а 5,7 % — лефлуномид. Медиана продолжительности заболевания ПсА составляла 3,8 года. На начальном этапе у 79,9 % и 56,2 % пациентов наблюдались энтезит и дактилит соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получали препарат в дозе 5 мг два раза в сутки или в дозе 10 мг два раза в сутки в течение

12 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, через 3 месяца были переведены с маскировкой кодов лечения на получение тофацитиниба либо в дозе 5 мг два раза в сутки, либо в дозе 10 мг два раза в сутки и получали лечение до 12 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба (группу активного контроля), получали препарат в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели в течение 12 месяцев.

В исследовании ПсА-II (OPAL BEYOND) была проведена оценка 394 пациентов, которые прекратили применение ингибитора ФНО в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью; у 36,0 % ранее наблюдался неадекватный ответ на > 1 биологического БПРП. Требовалось, чтобы все пациенты одновременно принимали 1 ссБПРП; 71,6 % пациентов одновременно получали МТ, 15,7 % пациентов одновременно получали сульфасалазин, а 8,6 % пациентов одновременно получали лефлуномид. Медиана продолжительности заболевания ПсА составляла 7,5 года. На начальном этапе у 80,7 % и 49,2 % пациентов наблюдались энтезит и дактилит соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получали препарат в дозе 5 мг два раза в сутки или в дозе 10 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, через 3 месяца были переведены с маскировкой кодов лечения на получение тофацитиниба либо в дозе 5 мг два раза в сутки, либо в дозе 10 мг два раза в сутки и получали лечение до 6 месяцев.

Признаки и симптомы

Терапия тофацитинибом привела через 3 месяца к существенному улучшению некоторых признаков и симптомов ПсА по оценке согласно критериям ответа ACR20 в сравнении с плацебо. Результаты оценки эффективности по важным конечным точкам приведены в таблице 17.

Таблица 17. Доля пациентов с ПсА, у которых был достигнут клинический ответ и среднее изменение относительно исходного уровня, в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (%)

	Пациенты с неадекватным ответом на ссБПРП ^а (ранее не получавшие иФНО)			Пациенты с неадекватным ответом на иФНО ^б	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^в	
Группа терапии	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Адалимумаб в дозе 40 мг п/к один раз в 2 недели	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Месяц 3	33 %	50 % ^{г,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{г,***}
Месяц 6	НП	59 %	64 %	НП	60 %
Месяц 12	НП	68 %	60 %	—	—
ACR50					
Месяц 3	10 %	28 % ^{д,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{д,*}
Месяц 6	НП	38 %	42 %	НП	38 %
Месяц 12	НП	45 %	41 %	—	—
ACR70					
Месяц 3	5 %	17 % ^{д,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Месяц 6	НП	18 %	30 %	НП	21 %
Месяц 12	НП	23 %	29 %	—	—

ΔLEI^e					
Месяц 3	–0,4	–0,8	–1,1*	–0,5	–1,3*
Месяц 6	НП	–1,3	–1,3	НП	–1,5
Месяц 12	НП	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSS^e					
Месяц 3	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2*
Месяц 6	НП	–5,2	–5,4	НП	–6,0
Месяц 12	НП	–7,4	–6,1	–	–
PASI75 ^ж					
Месяц 3	15 %	43 % ^{г,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Месяц 6	НП	46 %	55 %	НП	34 %
Месяц 12	НП	56 %	56 %	–	–

Примечания:

* Номинальное значение $p \leq 0,05$. ** Номинальное значение $p < 0,001$. *** Номинальное значение $p < 0,0001$ для активной терапии в сравнении с плацебо через 3 месяца.

Сокращения: ППТ — площадь поверхности тела; ΔLEI — изменение относительно исходного уровня согласно Лидскому индексу энтезопатий (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS — изменение относительно исходного уровня по шкале тяжести дактилита (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70 — улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов $\geq 20, 50, 70$ %; ссБПРП — стандартный синтетический базисный противоревматический препарат; N — количество рандомизированных и получавших лечение пациентов; НП — неприменимо, поскольку данные о терапии плацебо недоступны после 3 месяцев в связи с переходом на применение тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или в дозе 10 мг два раза в сутки; п/к — подкожно; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли; PASI — индекс распространенности и степени тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index); PASI75 — улучшение показателя PASI ≥ 75 %.

^a Неадекватный ответ по крайней мере на 1 ссБПРП из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^b Неадекватный ответ по крайней мере на 1 иФНО из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^b Продолжительность исследования OPAL BEYOND составляла 6 месяцев.

^г Достигнута статистическая значимость во всем мире при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

^д Достигнута статистическая значимость в группе показателей ACR (ACR50 и ACR70) при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

^e Для пациентов с оценкой > 0 на начальном этапе.

^ж Для пациентов с ППТ ≥ 3 % и PASI > 0 на начальном этапе.

Через 3 месяца показатели ответа по критериям ACR20 были существенно выше у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, включая как пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО, так и пациентов с неадекватным ответом на ингибитор ФНО, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При анализе возраста, пола, расовой принадлежности, активности заболевания на начальном этапе и подтипа ПсА различия в ответе на тофацитиниб не выявлены. Количество пациентов с мутилирующим артритом или поражением осевого скелета было слишком мало для проведения обоснованной оценки. Статистически значимые показатели ответа по критериям ACR20 наблюдались при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в обоих исследованиях уже на неделе 2 (при первой оценке после оценки исходного состояния) в сравнении с применением плацебо.

В исследовании OPAL BROADEN ответ по показателю минимальной активности заболевания (Minimal Disease Activity — MDA) был достигнут у 26,2 %, 25,5 % и 6,7 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, адалимумаб и плацебо соответственно (разница между терапией тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки и плацебо — 19,5 % [95%-й ДИ: 9,9; 29,1]) через 3 месяца. В исследовании OPAL BEYOND ответ по показателю MDA был достигнут у 22,9 % и 14,5 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и плацебо соответственно; однако для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки

не была достигнута номинальная статистическая значимость (разница между терапией тофацитинибом и плацебо — 8,4 % [95%-й ДИ: -1,0; 17,8] через 3 месяца).

Рентгенологическое подтверждение ответа

В исследовании OPAL BROADEN прогрессирование структурных поражений суставов оценивали по рентгенологическим данным, используя шкалу Шарпа в модификации Ван дер Хейде (mTSS). Долю пациентов с прогрессированием заболевания по результатам рентгенологического исследования (увеличение оценки mTSS относительно исходного уровня более чем на 0,5 балла) оценивали через 12 месяцев. Через 12 месяцев у 96 % и 98 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и адалимумаб в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели соответственно, не наблюдалось рентгенологического прогрессирования (увеличение оценки mTSS относительно исходного уровня не более чем на 0,5 балла).

Функциональный статус и связанное со здоровьем качество жизни

Улучшение функционального статуса оценивали с помощью опросника HAQ-DI. Через 3 месяца у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, наблюдалось более выраженное улучшение ($p \leq 0,05$) функционального статуса относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. таблицу 18).

Таблица 18. Изменение оценки по HAQ-DI относительно исходного уровня в исследованиях PsA OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

	Среднее изменение оценки по HAQ-DI, рассчитанное по методу наименьших квадратов, относительно значения на начальном этапе				
	Пациенты с неадекватным ответом на ссБПРП ^a (ранее не получавшие иФНО)			Пациенты с неадекватным ответом на иФНО ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Группа терапии	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Адалимумаб в дозе 40 мг п/к один раз в 2 недели	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки
N	104	107	106	131	129
Месяц 3	-0,18	-0,35 ^{b,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{b,***}
Месяц 6	НП	-0,45	-0,43	НП	-0,44
Месяц 12	НП	-0,54	-0,45	НП	НП

Примечания:

* Номинальное значение $p \leq 0,05$. *** Номинальное значение $p < 0,0001$ для активной терапии в сравнении с плацебо через 3 месяца.

Сокращения: БПРП — базисный противоревматический препарат; HAQ-DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности; N — общее количество пациентов, включенных в статистический анализ; п/к — подкожно; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

^a Неадекватный ответ по крайней мере на один ссБПРП из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^b Неадекватный ответ по крайней мере на один ингибитор ФНО из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^в Достигнута статистическая значимость во всем мире при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

Частота ответа согласно оценке по HAQ-DI (ответ определяется как уменьшение оценки относительно исходного уровня на $\geq 0,35$ балла) через 3 месяца в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND составила 53 % и 50 % соответственно у пациентов,

получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, 31 % и 28 % соответственно у пациентов, получавших плацебо, и 53 % — у пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели (только исследование OPAL BROADEN).

Связанное со здоровьем качество жизни пациентов оценивали с помощью Краткой форме опросника о состоянии здоровья, версия 2 (SF-36v2), а повышенную утомляемость оценивали по Опроснику для оценки функционального состояния при лечении хронического заболевания — усталость (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue, FACIT-F). У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, отмечено более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по показателям раздела физического статуса SF-36v2, суммарному баллу физического компонента SF-36v2 и баллам по шкале FACIT-F через 3 месяца в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное значение $p \leq 0,05$). Улучшения относительно исходного уровня по показателям SF-36v2 и FACIT-F сохранялись до 6-го месяца (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND) и 12-го месяца включительно (OPAL BROADEN).

У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, на неделе 2 (при первой оценке после оценки исходного состояния) и до 3-го месяца отмечалось более выраженное улучшение оценки артритической боли (измеряемой по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100) относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное значение $p \leq 0,05$).

Анкилозирующий спондилит

Программа клинической разработки тофацитиниба по оценке эффективности и безопасности включала одно плацебо-контролируемое подтверждающее исследование (исследование AS-I). Исследование AS-I было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием продолжительностью 48 недель с участием 269 взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ (неадекватный клинический ответ или непереносимость) на лечение как минимум 2 нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Пациентов рандомизировали для получения тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или плацебо в течение 16 недель лечения в слепом режиме, а затем всех перевели в группу получения тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки на протяжении дополнительных 32 недель. У пациентов наблюдалась активная стадия заболевания согласно определению по Батскому индексу активности заболевания при анкилозирующем спондилите (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и оценка боли в спине (вопрос 2 по BASDAI), равная 4 или выше, несмотря на лечение НПВП, глюкокортикостероидами или БПВП.

Приблизительно 7 % и 21 % пациентов принимали метотрексат или сульфасалазин в качестве сопутствующего лечения соответственно, начиная с исходного уровня до недели 16. Пациентам разрешили принимать постоянную низкую дозу пероральных глюкокортикостероидов (принимали 8,6 %) и/или НПВП (принимали 81,8 %), начиная с исходного уровня до недели 48. У 22 % пациентов наблюдался неадекватный ответ на 1 или 2 блокатора ФНО. Первичной конечной точкой была оценка доли пациентов, достигших ответа по критерию оценки при анкилозирующем спондилите на 20 % (Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS20) на 16-й неделе.

Клинический ответ

Пациенты, получавшие тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, достигали более значительного улучшения ответа по критериям ASAS20 и ASAS40 в сравнении с группой, получавшей плацебо, на 16-й неделе (таблица 19). Ответ у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, сохранялся, начиная с 16-й недели до 48-й недели.

Таблица 19. Ответы по критериям ASAS20 и ASAS40 на 16-й неделе в исследовании AS-I

	Плацебо (N = 136)	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 133)	Отличие от плацебо (95%-й ДИ)
Ответ по критериям ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Ответ по критериям ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**

Примечания:

* с контролем по ошибке первого рода.

** $p < 0,0001$.

Эффективность тофацитиниба была продемонстрирована у пациентов, не получавших лечения биологическим базисным противоревматическим препаратом (ББПРП), и пациентов с неадекватным ответом на ФНО (НО)/пациентов, получавших ББПРП (не НО) (таблица 20).

Таблица 20. Ответы по критериям ASAS20 и ASAS40 (%) с распределением по анамнезу лечения на 16-й неделе в исследовании AS-I

Анамнез предшествующего лечения	Конечная точка эффективности					
	ASAS20			ASAS40		
	Плацебо, N	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, N	Отличие от плацебо (95 % ДИ)	Плацебо, N	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, N	Отличие от плацебо (95 % ДИ)
Не получавшие ББПРП	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
иФНО-НО или получавшие ББПРП (не НО)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

Примечания: ASAS20 — улучшение от исходного уровня на ≥ 20 % и увеличение на ≥ 1 единицу как минимум в 3 областях по шкале от 0 до 10, а также отсутствие ухудшения на ≥ 20 % и ≥ 1 единицу в оставшейся области; ASAS40 — улучшение от исходного уровня на ≥ 40 % и ≥ 2 единицы как минимум в 3 областях по шкале от 0 до 10, а также полное отсутствие ухудшения в оставшейся области; ББПРП — биологический базисный противоревматический препарат; ДИ — доверительный интервал; не НО — не неадекватный ответ; иФНО-НО — ингибитор фактора некроза опухоли, неадекватный ответ.

Улучшение компонентов ответа ASAS и других параметров активности заболевания было более значительным в группе, получавшей тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, в сравнении с группой, получавшей плацебо, на неделе 16, как показано в таблице 21. Улучшение у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, сохранялось, начиная с 16-й недели до 48-й недели.

Таблица 21. Компоненты ASAS и другие параметры активности заболевания на 16-й неделе в исследовании AS-I

	Плацебо (N = 136)		Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 133)		
	Исходный уровень (среднее)	Неделя 16 (изменение от исходного уровня, МНК)	Исходный уровень (среднее)	Неделя 16 (изменение от исходного уровня, МНК)	Отличие от плацебо (95%- й ДИ)
Компоненты ASAS					
Общая оценка активности заболевания пациентом (0–10) ^{а,*}	7,0	–0,9	6,9	–2,5	–1,6 (–2,07; – 1,05)**

Общая оценка боли в спине (0–10) ^{а,*}	6,9	–1,0	6,9	–2,6	–1,6 (–2,10; –1,14)**
BASFI (0–10)^{б,*}	5,9	–0,8	5,8	–2,0	–1,2 (–1,66; –0,80)**
Воспаление (0–10)^{в,*}	6,8	–1,0	6,6	–2,7	–1,7 (–2,18; –1,25)**
Оценка по BASDAI^г	6,5	–1,1	6,4	–2,6	–1,4 (–1,88; –1,00)**
BASMI^{д,*}	4,4	–0,1	4,5	–0,6	–0,5 (–0,67; –0,37)**
hsCRP^{е,*} (мг/дл)	1,8	–0,1	1,6	–1,1	–1,0 (–1,20; –0,72)**
ASDAScrp^{ж,*}	3,9	–0,4	3,8	–1,4	–1,0 (–1,16; –0,79)**

Примечания:

* с контролем по ошибке первого рода.

** $p < 0,0001$.

^а Измерено по числовой оценочной шкале, где 0 — неактивно или нет боли, 10 — очень активно или самая сильная боль.

^б Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите измерен по числовой оценочной шкале, где 0 — легко, а 10 — невозможно.

^в Воспаление представляет собой среднее значение по двум самостоятельным оценкам ригидности, сообщаемым пациентами в рамках BASDAI.

^г Общая оценка по Батскому индексу активности заболевания при анкилозирующем спондилите.

^д Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита.

^е Высокочувствительный С-реактивный белок.

^ж Индекс активности анкилозирующего спондилита с использованием С-реактивного белка.

МНК — метод наименьших квадратов.

Другие результаты, связанные с состоянием здоровья

Пациенты, получавшие тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, достигли более значительного улучшения от исходного уровня согласно Оценке качества жизни при анкилозирующем спондилите (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (–4,0 против –2,0) и общей оценке по опроснику FACIT-F (6,5 против 3,1) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, на неделе 16 ($p < 0,001$). Пациенты, получавшие тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, достигли более значительного стабильного улучшения от исходного уровня согласно опроснику SF-36v2 в области индекса физического здоровья (Physical Component Summary, PCS) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, на неделе 16.

Язвенный колит

Эффективность и безопасность тофацитиниба (в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой) для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК (оценка по шкале Мейо от 6 до 12 баллов при оценке ≥ 2 баллов по эндоскопической части шкалы и ≥ 1 по показателю ректального кровотечения) оценивали в ходе 3 многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: 2 идентичных исследования индукционной терапии (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2) с 1 последующим исследованием поддерживающей терапии (OCTAVE Sustain). Включенные в исследования пациенты не ответили как минимум на 1 стандартный метод терапии, включая применение глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов и/или ингибитора ФНО. Был разрешен одновременный прием стабильных доз пероральных аминосалицилатов и глюкокортикостероидов (преднизона или эквивалента в суточной дозе не более 25 мг) с

постепенным уменьшением дозы глюкокортикостероидов до обязательного прекращения терапии в течение 15 недель с момента включения в исследование поддерживающей терапии. Тофацитиниб применяли в виде монотерапии (т.е. без одновременного применения биологических препаратов и иммунодепрессантов) для лечения ЯК.

В таблице 22 представлена дополнительная информация о дизайне соответствующих исследований и характеристиках популяций пациентов.

Таблица 22. Клинические исследования фазы 3 с применением тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки у пациентов с ЯК

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Группы лечения (коэффициент рандомизации)	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки/ Плацебо (4 : 1)	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки/ Плацебо (4 : 1)	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки/ Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки/ Плацебо (1 : 1 : 1)
Количество включенных пациентов	598	541	593
Продолжительность исследования	8 недель	8 недель	52 недели
Первичная конечная точка оценки эффективности	Ремиссия	Ремиссия	Ремиссия
Ключевые вторичные конечные точки оценки эффективности	Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии	Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии	Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии Устойчивая ремиссия без применения глюкокортикостероидов у пациентов с ремиссией на начальном этапе
Неэффективная предшествующая терапия иФНО	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Неэффективность предшествующей терапии ГКС	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Неэффективность предшествующей терапии иммунодепрессантами	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Применение ГКС на начальном этапе	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Сокращения: ГКС — глюкокортикостероиды; ЯК — язвенный колит; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Кроме того, безопасность и эффективность тофацитиниба оценивали в ходе открытого долгосрочного исследования-продолжения (OCTAVE Open). Пациенты, которые завершили участие в одном из исследований индукционной терапии (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2), но не достигли клинического ответа, или пациенты, которые завершили исследование поддерживающей терапии (OCTAVE Sustain) или досрочно вышли из него из-за неэффективности лечения, были пригодны для участия в исследовании OCTAVE Open. Пациенты, участвовавшие в исследовании OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2, у которых не был достигнут клинический ответ через 8 недель в рамках исследования OCTAVE

Ореп, исключались из исследования OCTAVE Ореп. Также при включении в исследование OCTAVE Ореп требовалось постепенное уменьшение дозы ГКС.

Данные по эффективности индукции (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2)

Первичной конечной точкой в исследованиях OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2 была доля пациентов в стадии ремиссии на неделе 8, а ключевой вторичной конечной точкой была доля пациентов с улучшением вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании на неделе 8. Ремиссию определяли как клиническую ремиссию (суммарная оценка по шкале Мейо ≤ 2 , причем ни один отдельный показатель не может быть > 1) и показатель ректального кровотечения 0. Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо 0 или 1.

В ходе обоих исследований существенно большая доля пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, достигла ремиссии, улучшения вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании и клинического ответа на неделе 8 по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, как показано в таблице 23.

Результаты оценки эффективности, основанные на показаниях эндоскопии в исследовательских центрах, соответствовали результатам, основанным на показаниях эндоскопии при централизованном анализе.

Таблица 23. Доля пациентов, достигших конечных точек оценки эффективности, на неделе 8 (исследования OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2)

Конечная точка	Исследование OCTAVE Induction 1			
	Централизованный анализ результатов эндоскопии		Местный анализ результатов эндоскопии	
	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Ремиссия ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Нормализация вида слизистой оболочки при эндоскопии ^b	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Клинический ответ ^c	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Конечная точка	Исследование OCTAVE Induction 2			
	Централизованный анализ результатов эндоскопии		Местный анализ результатов эндоскопии	
	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Ремиссия ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Нормализация вида слизистой оболочки при эндоскопии ^b	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Клинический ответ ^c	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

Примечания: * p < 0,0001; † p < 0,001; ‡ p < 0,05.

N — количество пациентов в анализируемой популяции.

^a Первичная конечная точка: ремиссию определяли как клиническую ремиссию (оценка по шкале Мейо ≤ 2 , причем ни один отдельный показатель не может быть > 1) и показатель ректального кровотечения 0.

^b Ключевая вторичная конечная точка: улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0 (норма или неактивное заболевание) или 1 (эритема, ослабление сосудистого рисунка).

^b Нормализацию вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0.

^г Клинический ответ определяли как снижение оценки по шкале Мейо относительно исходного уровня на ≥ 3 балла и $\geq 30\%$, сопровождающееся снижением показателя ректального кровотечения на ≥ 1 балл или абсолютным показателем ректального кровотечения 0 или 1.

В обеих подгруппах пациентов, как с предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО, так и без нее, у большей доли пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, отмечена ремиссия и улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании на неделе 8 по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Это различие между вариантами терапии было согласующимся между 2 подгруппами (см. таблицу 24).

Таблица 24. Доля пациентов, достигших первичной и ключевой вторичной конечных точек оценки эффективности на неделе 8, по подгруппам терапии ингибитором ФНО (исследования OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2, централизованный анализ результатов эндоскопии)

Исследование OCTAVE Induction 1		
Конечная точка	Плацебо N = 122	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки N = 476
Ремиссия^a		
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии^a		
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
Исследование OCTAVE Induction 2		
Конечная точка	Плацебо N = 112	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки N = 429
Ремиссия^a		
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии^a		
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

Примечания: ФНО — фактор некроза опухоли; N — количество пациентов в анализируемой популяции.

^a Ремиссию определяли как клиническую ремиссию (оценка по шкале Мейо ≤ 2 , причем ни один отдельный показатель не может быть > 1) и показатель ректального кровотечения 0.

^b Включены пациенты, которые ранее не получали лечение ингибитором ФНО.

^в Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0 (норма или неактивное заболевание) или 1 (эритема, ослабление сосудистого рисунка).

Уже на неделе 2 во время первого планового визита в исследовании, а также на каждом последующем визите наблюдались существенные различия между пациентами, получавшими тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, и пациентами, получавшими плацебо, по величине изменения относительно исходного уровня показателей ректального кровотечения и частоты стула, а также по оценке по частичной шкале Мейо.

Поддерживающая терапия (OCTAVE Sustain)

Пациенты, завершившие 8 недель в одном из исследований индукционной терапии и достигшие клинического ответа, были повторно рандомизированы в исследование OCTAVE Sustain; 179 из 593 (30,2 %) пациентов находились в стадии ремиссии на начальном этапе в исследовании OCTAVE Sustain.

Первичной конечной точкой в исследовании OCTAVE Sustain была доля пациентов в стадии ремиссии на неделе 52. Были определены 2 ключевые вторичные конечные точки: доля пациентов с улучшением результатов при эндоскопическом исследовании на неделе 52 и доля пациентов с устойчивой ремиссией без применения ГКС на неделе 24 и на неделе 52 у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе исследования OCTAVE Sustain.

Существенно большая доля пациентов в группах терапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки достигала следующих конечных точек на неделе 52 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: ремиссия, улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании, нормализация вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании, сохранение клинического ответа, ремиссия у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе и устойчивая ремиссия без применения ГКС на 24-й и 52-й неделях у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе, как показано в таблице 25.

Таблица 25. Доля пациентов, достигших конечных точек оценки эффективности, на неделе 52 (исследование OCTAVE Sustain)

Конечная точка	Централизованный анализ результатов эндоскопии			Местный анализ результатов эндоскопии		
	Плацебо N = 198	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки N = 198	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки N = 197	Плацебо N = 198	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки N = 198	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки N = 197
Ремиссия ^а	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии ^б	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Нормализация вида слизистой оболочки при эндоскопии ^в	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Сохранение клинического ответа ^г	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Ремиссия у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе ^{а,с}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Устойчивая ремиссия без приема ГКС на	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*

24-й и 52-й неделях у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе ^{д,е}						
Ремиссия без приема ГКС у пациентов, принимавших ГКС на начальном этапе ^{а,ж}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

Примечания: * $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; † $p < 0,05$ для тофацитиниба в сравнении с плацебо.

N — количество пациентов в анализируемой популяции.

^а Ремиссию определяли как клиническую ремиссию (оценка по шкале Мейо ≤ 2 , причем ни один отдельный показатель не может быть > 1) и показатель ректального кровотечения 0.

^б Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0 (норма или неактивное заболевание) или 1 (эритема, ослабление сосудистого рисунка).

^в Нормализацию вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0.

^г Сохранение клинического ответа определяли как снижение оценки по шкале Мейо на ≥ 3 балла и $\geq 30\%$ относительно исходного уровня в исследовании индукционной терапии (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), сопровождающееся снижением отдельного показателя ректального кровотечения на ≥ 1 балл или показателем ректального кровотечения равным 0 или 1. У пациентов должен был наблюдаться клинический ответ на начальном этапе исследования поддерживающей терапии OCTAVE Sustain.

^д Устойчивую ремиссию без приема ГКС определяли как ремиссию без применения ГКС в течение как минимум 4 недель до визита на неделях 24 и 52.

^е N = 59 для плацебо, N = 65 для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, N = 55 для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки.

^ж N = 101 для плацебо, N = 101 для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, N = 87 для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки.

В обеих подгруппах пациентов, как с предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО, так и без нее, у большей доли пациентов, принимавших либо тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, либо тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, отмечено достижение следующих конечных точек на 52-й неделе исследования OCTAVE Sustain по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: ремиссия, улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании или устойчивая ремиссия без приема ГКС как на неделе 24, так и на неделе 52 у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе (см. таблицу 26). Это различие в результатах терапии по сравнению с плацебо было сходным для групп, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, в подгруппе пациентов без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО. В подгруппе пациентов с предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО наблюдаемая разница в результатах терапии по сравнению с плацебо была численно больше для группы тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, чем для группы тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, на 9,7–16,7 процентных пункта по первичным и ключевым вторичным конечным точкам.

Таблица 26. Доля пациентов, достигших первичной и ключевой вторичной конечных точек оценки эффективности на неделе 52, по подгруппам терапии ингибитором ФНО (исследование OCTAVE Sustain, централизованный анализ результатов эндоскопии)

Конечная точка	Плацебо	Тофацитиниб в дозе	Тофацитиниб в дозе 10 мг
----------------	---------	--------------------	--------------------------

	N = 198	5 мг два раза в сутки N = 198	два раза в сутки N = 197
Ремиссия^а			
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^б	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопии^в			
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^б	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Устойчивая ремиссия без приема ГКС на неделях 24 и 52 у пациентов в стадии ремиссии на начальном этапе^г			
С предшествующей неэффективной терапией ингибитором ФНО	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Без предшествующей неэффективной терапии ингибитором ФНО ^б	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

Примечания: ФНО — фактор некроза опухоли; N — количество пациентов в анализируемой популяции.

^а Ремиссию определяли как клиническую ремиссию (оценка по шкале Мейо ≤ 2 , причем ни один отдельный показатель не может быть > 1) и показатель ректального кровотечения 0.

^б Включены пациенты, которые ранее не получали лечение ингибитором ФНО.

^в Улучшение вида слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании определяли как показатель эндоскопической части шкалы Мейо равный 0 (норма или неактивное заболевание) или 1 (эритема, ослабление сосудистого рисунка).

^г Устойчивую ремиссию без приема ГКС определяли как ремиссию без применения ГКС в течение как минимум 4 недель до визита на неделях 24 и 52.

Доля пациентов в обеих группах лечения тофацитинибом, у которых лечение было неэффективным, была ниже по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в каждой временной точке, начиная с недели 8, первой временной точки, когда оценивали неэффективность лечения, что показано на рисунке 2.

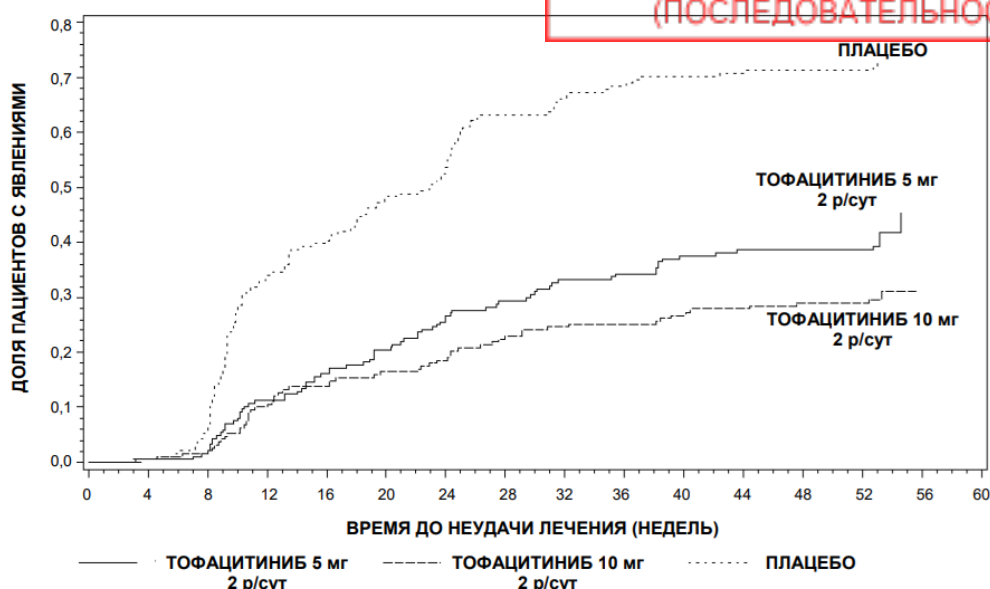


Рисунок 2. Время до констатации факта неэффективности лечения в исследовании поддерживающей терапии OCTAVE Sustain (кривые Каплана — Мейера)

Примечания:

$p < 0,0001$ для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в сравнении с плацебо.

$p < 0,0001$ для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в сравнении с плацебо.

2 р/сут — два раза в сутки.

Неэффективность терапии определяли как увеличение оценки по шкале Мейо на ≥ 3 балла относительно исходного уровня в исследовании поддерживающей терапии, сопровождающееся увеличением показателя ректального кровотечения на ≥ 1 балл и увеличением показателя эндоскопической части шкалы на ≥ 1 балл, в результате которого абсолютный показатель эндоскопической части шкалы достигал значения ≥ 2 баллов после минимальной длительности лечения в исследовании 8 недель.

Исходы, связанные с состоянием здоровья и качеством жизни

При применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки продемонстрировано более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с применением плацебо по суммарному баллу физического компонента и суммарному баллу психического компонента, а также по всем 8 разделам опросника SF-36 в исследованиях индукционной терапии (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). В исследовании поддерживающей терапии (OCTAVE Sustain) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки продемонстрировано более стойкое сохранение улучшения по сравнению с применением плацебо по суммарному баллу физического компонента и суммарному баллу психического компонента, а также по всем 8 разделам опросника SF-36 на неделе 24 и неделе 52.

В исследованиях индукционной терапии (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки продемонстрировано более выраженное улучшение на неделе 8 относительно исходного уровня по сравнению с применением плацебо по суммарной оценке и баллам по всем 4 разделам опросника для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire — IBDQ) (симптомы со стороны кишечника, системная функция, эмоциональная функция и социальная функция). В исследовании поддерживающей терапии (OCTAVE Sustain) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки продемонстрировано более стойкое сохранение

улучшения по сравнению с применением плацебо по суммарной оценке и баллам по всем 4 разделам опросника IBDQ на неделе 24 и неделе 52.

Также в исследованиях как индукционной, так и поддерживающей терапии наблюдались улучшения оценки по европейскому опроснику оценки качества жизни по 5 показателям (EuroQoL 5-Dimension — EQ-5D) и оценки по различным разделам опросника «Нарушение трудоспособности и повседневной деятельности при язвенном колите» (WPAI-UC) по сравнению с плацебо.

Открытое исследование-продолжение (OCTAVE Open)

Пациентам, у которых не был достигнут клинический ответ в одном из исследований индукционной терапии (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) после 8 недель терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки, разрешалось принять участие в открытом исследовании-продолжении (OCTAVE Open). После дополнительных 8 недель терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки в исследовании OCTAVE Open у 53 % (154/293) пациентов был достигнут клинический ответ, а 14 % (42/293) пациентов достигли ремиссии.

Для пациентов, у которых был достигнут клинический ответ в одном из исследований индукционной терапии (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, но отмечена неэффективность терапии после уменьшения дозы тофацитиниба до 5 мг два раза в сутки или после прерывания терапии в исследовании OCTAVE Sustain (т.е. после рандомизации в группу плацебо), доза тофацитиниба была увеличена до 10 мг два раза в сутки в исследовании OCTAVE Open. После 8 недель применения тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в исследовании OCTAVE Open ремиссия была достигнута у 35 % (20/58) пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в исследовании OCTAVE Sustain, и у 40 % (40/99) пациентов, у которых лечение прерывалось в исследовании OCTAVE Sustain. Через 12 месяцев в исследовании OCTAVE Open ремиссия была достигнута у 52 % (25/48) и 45 % (37/83) этих пациентов соответственно.

Кроме того, через 12 месяцев в исследовании OCTAVE Open у 74 % (48/65) пациентов, достигших ремиссии к окончанию исследования OCTAVE Sustain при применении тофацитиниба в дозе либо 5 мг два раза в сутки, либо 10 мг два раза в сутки, сохранялась стадия ремиссии при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки.

Дети

Уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза отложили обязательство держателя регистрационного удостоверения референтного лекарственного препарата предоставлять результаты исследований референтного лекарственного препарата, содержащего тофацитиниб, в одной или более подгруппах детей при других более редких типах ювенильного идиопатического артрита и язвенного колита (см. раздел 4.2 подраздел «Дети»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный ПсА

Программа фазы 3 тофацитиниба для лечения ювенильного идиопатического артрита состояла из одного завершеного исследования фазы 3 (исследование JIA-I [A3921104]) и одного продолжающегося долгосрочного продолжения исследования (A3921145). В эти исследования были включены следующие подгруппы пациентов с ЮИА: пациенты с RF⁺ или RF⁻ полиартритом, распространенным олигоартритом, системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов (так называемый набор данных пЮИА) и две отдельные подгруппы пациентов с ювенильным ПсА и энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА). Однако популяция, по которой оценивали эффективность при пЮИА, включает только подгруппы пациентов с RF⁺ или RF⁻ полиартритом или распространенным

олигоартритом; результаты, полученные в подгруппе пациентов с системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов, были неубедительны. Пациенты с ювенильным ПсА включены в отдельную подгруппу оценки эффективности. Пациенты с ЭАА не включаются в анализ эффективности.

Все подходящие пациенты в исследовании ЛА-I получали таблетки тофацитиниба, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг в открытом доступе два раза в сутки или раствор тофацитиниба для перорального приема в эквивалентной дозе в пересчете на массу тела два раза в сутки в течение 18 недель (подготовительная фаза); пациенты, у которых в конце открытой фазы был достигнут по крайней мере ответ по критериям ACR30 при ЮИА, были рандомизированы (1 : 1) для приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 5 мг активного тофацитиниба, перорального раствора тофацитиниба или плацебо в 26-недельной двойной слепой плацебо-контролируемой фазе. Пациенты, которые не достигли ответа по критериям ACR30 при ЮИА в конце открытой подготовительной фазы или испытали единичный эпизод обострения заболевания в любое время, были исключены из исследования. В открытую подготовительную фазу были включены в общей сложности 225 пациентов. Из них 173 (76,9 %) пациента подходили для рандомизации в двойную слепую фазу для приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 5 мг активного тофацитиниба, или раствора тофацитиниба для перорального приема в эквивалентной дозе в пересчете на массу тела два раза в сутки (n = 88) или плацебо (n = 85). 58 (65,9 %) пациентов в группе тофацитиниба и 58 (68,2 %) пациентов в группе плацебо принимали МТ во время двойной слепой фазы, что было разрешено, но не обязательно согласно протоколу исследования.

133 пациента с пЮИА (RF⁺ или RF⁻ полиартрит и распространенный олигоартрит) и 15 пациентов с ювенильным ПсА были рандомизированы в двойную слепую фазу исследования и включены в анализ эффективности, представленный ниже.

Признаки и симптомы

Значительно меньшая доля пациентов с пЮИА в исследовании ЛА-I, получавших таблетки тофацитиниба, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг два раза в сутки или раствор тофацитиниба для перорального приема в эквивалентной дозе в пересчете на массу тела два раза в сутки, имели обострение заболевания на неделе 44 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Значительно большая доля пациентов с пЮИА, получавших таблетки тофацитиниба, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг, или пероральный раствор тофацитиниба, достигла ответов по критериям ACR30, 50 и 70 при ЮИА по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на неделе 44 (см. таблицу 27).

Возникновение обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА были в пользу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо при подтипах RF⁺ полиартрита, RF⁻ полиартрита, распространенном олигоартрите и ювенильном ПсА при ЮИА и соответствовали таковым для всей исследуемой популяции.

Возникновение обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА были в пользу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки с одновременным приемом МТ в день 1 [n = 101 (76 %)], и получавших монотерапию тофацитинибом [n = 32 (24 %)]. Кроме того, частота обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА также были в пользу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, которые ранее имели опыт применения ББПП [n = 32 (29 %)], и тех, кто ранее не принимал ББПП [n = 94 (71 %)].

В исследовании ЛА-I на неделе 2 открытой подготовительной фазы ответ по критериям ACR30 при ЮИА у пациентов с пЮИА составил 45,03 %.

Таблица 27. Первичные и вторичные конечные точки оценки эффективности у пациентов с пЮИА на 44-й* неделе в исследовании ЛА-I (все значения $p < 0,05$)

Первичная конечная точка (с контролем ошибки I рода)	Группа терапии	Частота возникновения	Разница по сравнению с приемом плацебо (95%-й ДИ) (%)
Частота обострений заболевания	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Плацебо (N = 66)	53 %	
Вторичные конечные точки (с контролем ошибки I рода)	Группа терапии	Частота ответа	Разница по сравнению с приемом плацебо (95%-й ДИ) (%)
ACR30 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR50 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR70 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N=67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Плацебо (N = 66)	38 %	
Вторичная конечная точка (с контролем ошибки I рода)	Группа терапии	Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (SEM)	Разница по сравнению с приемом плацебо (95%-й ДИ)
Изменение индекса нарушения жизнедеятельности CHAQ относительно исходного уровня двойной слепой фазы	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Плацебо (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

Примечания: SEM — стандартная ошибка среднего; ACR — Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); CHAQ — опросник оценки здоровья детей (Childhood Health Assessment Questionnaire); ДИ — доверительный интервал; N — общее количество пациентов; n — количество пациентов с наблюдениями во время визита; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

*Двойная слепая фаза длительностью 26 недель — это период с недели 18 по неделю 44 включительно, начиная со дня рандомизации.

Конечные точки с контролем ошибки I рода анализировали в следующем порядке: обострение заболевания, ЮИА ACR50, ЮИА ACR30, ЮИА ACR70, индекс инвалидизации по CHAQ.

В двойной слепой фазе каждый из компонентов ACR-ответа при ЮИА показал большее улучшение по сравнению с исходным открытым уровнем (день 1) на неделе 24 и неделе 44 у пациентов с пЮИА, получавших пероральный раствор тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или в пересчете на массу тела два раза в сутки по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в исследовании ЛА-I.

Функциональный статус и связанное со здоровьем качество жизни

Изменения физических функций в исследовании ЛА-I измерялись индексом инвалидизации по СНАQ. Среднее изменение по сравнению с двойным слепым исходным уровнем индекса инвалидизации по СНАQ у пациентов с пЮИА было значительно ниже для таблеток тофацитиниба, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг два раза в сутки или эквивалента перорального раствора тофацитиниба в пересчете на массу два раза в сутки по сравнению с плацебо на неделе 44 (см. таблицу 27). Среднее изменение по сравнению с двойным слепым исходным уровнем результатов индекса инвалидизации по СНАQ было в пользу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для подтипов RF⁺ полиартрита, RF⁻ полиартрита, распространенного олигоартрита и ювенильного ПсА при ЮИА и соответствовало таковому для всей исследуемой популяции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения составляет около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 часов с незначительным накоплением после приема препарата два раза в сутки.

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность при приеме внутрь составляет 74 %. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как C_{max} в плазме крови снижалась на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

После внутривенного введения объем распределения препарата составляет 87 литров. Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α 1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация и элиминация

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % — экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % — на 8 метаболитов (каждый — менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10 % потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP1B1/1B3) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT1/2).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Активность ферментов семейства CYP снижена у пациентов с РА по причине хронического воспаления. У пациентов с РА клиренс тофацитиниба при пероральном применении не изменяется с течением времени. Это указывает на то, что лечение тофацитинибом не приводит к нормализации активности ферментов семейства CYP.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что у пациентов с РА AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 кг, 140 кг) оказались сходными (в пределах 5 %) с таковыми у пациентов с массой тела 70 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, показатель AUC оказался менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет. У женщин AUC тофацитиниба, по оценкам, было на 7 % ниже по сравнению с мужчинами. Полученные данные также показали отсутствие существенных различий AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской рас. Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой $C_{\max}$ и более низкой минимальной концентрации ($C_{\min}$) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации в %) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа пациентов с активным ПсА, среднетяжелым и тяжелым ЯК или АС соответствовали результатам для пациентов с РА.

Данные о фармакокинетике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, отсутствуют.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) степенью нарушения функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 % соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба был относительно небольшим. После однократного приема тофацитиниба в дозе 10 мг средний показатель AUC у пациентов с ТСПН на основании концентраций, измеренных в день без выполнения диализа, был приблизительно на 40 % (90%-й ДИ: 1,5–95 %) выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В клинических исследованиях не выполнялась оценка применения тофацитиниба у пациентов со значениями клиренса креатинина (по формуле Кокрофта — Голта) менее 40 мл/мин на начальном этапе (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд — Пью) степенью нарушения функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. В клинических исследованиях пациенты с тяжелым (класс С по классификации Чайлд — Пью) нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4) или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV при скрининге не изучались.

Взаимодействия

Тофацитиниб не является ингибитором или индуктором изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не является ингибитором ферментов UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP в клинически значимых концентрациях.

Сравнение ФК таблеток с модифицированным высвобождением и таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Была продемонстрирована эквивалентность ФК (по значениям AUC и C_{max}) тофацитиниба в таблетках с модифицированным высвобождением 11 мг, покрытых пленочной оболочкой, при применении один раз в сутки и тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг при применении два раза в сутки.

Дети

Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В ходе популяционного фармакокинетического анализа, основанного на результатах применения тофацитиниба в дозе 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки и раствора тофацитиниба для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в сутки, было установлено, что клиренс и объем распределения тофацитиниба снижались с уменьшением массы тела у пациентов с ЮИА. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в уровне воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или степени тяжести заболевания на начальном этапе. По оценкам межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации в %) показателя AUC составляет примерно 24 %.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдавшееся воздействие на иммунную и кроветворную системы было связано с фармакологическими свойствами тофацитиниба (ингибирование JAK). Вторичные эффекты иммуносупрессии, например, развитие бактериальных и вирусных инфекций и лимфом, наблюдались при назначении клинически значимых доз. Лимфома была выявлена у 3 из 8 взрослых обезьян при уровне воздействия тофацитиниба, превышающем в 6 раз или 3 раза уровень клинического воздействия (значение AUC несвязанного препарата у человека при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки), и не была выявлена среди 14 молодых обезьян при уровне воздействия, превышающем в 5 раз или 2,5 раза уровень клинического воздействия при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. При лимфомах уровень воздействия у обезьян, при котором не наблюдаются нежелательные эффекты (NOAEL), приблизительно в 1 или 0,5 раза превышает уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Среди других явлений, наблюдавшихся при применении препарата в дозах, значительно превышающих клинические, были воздействие на печень и желудочно-кишечный тракт.

Исходя из результатов ряда испытаний на генные мутации и хромосомные aberrации *in vitro* и *in vivo*, тофацитиниб не является мутагенным или генотоксичным.

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивался в 6-месячном исследовании канцерогенности на трансгенных мышах линии gasH2 и в двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах. Тофацитиниб не обладал канцерогенным действием у мышей при уровнях воздействия, превышающих в 38 или 19 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У крыс были выявлены доброкачественные опухоли яичек, происходящие из интерстициальных клеток (клетки Лейдига); эти опухоли у крыс не связаны с риском развития опухолей из клеток Лейдига у человека. У самок крыс были выявлены гигерномы (злокачественные опухоли бурой жировой ткани) при уровне воздействия, превышающем не меньше чем в 83 раза или 41 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У самок крыс были выявлены доброкачественные тимомы при уровне воздействия, превышающем в 187 раз или 94 раза уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки.

Было показано, что тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на фертильность самок крыс (снижение частоты наступления беременности, снижение

количества желтых тел, мест имплантаций и жизнеспособных зародышей, а также увеличение числа ранних резорбций), а также воздействует на роды и пери- и постнатальное развитие у крыс. Тофацитиниб не влиял на фертильность самцов, подвижность сперматозоидов и их концентрацию в сперме. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс в концентрациях, приблизительно 2-кратно превышающих концентрации в сыворотке крови, в период от 1 до 8 часов после введения препарата.

В исследованиях, проведенных на молодых крысах и обезьянах, не было выявлено влияния тофацитиниба на развитие костей у самцов или самок при уровнях воздействия, аналогичных таковым у людей при применении препарата в одобренных дозах.

В исследованиях с применением тофацитиниба у молодых животных не было получено результатов, указывающих на более высокую чувствительность популяций пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами. В исследовании фертильности молодых крыс не было обнаружено никаких доказательств токсичности для развития, влияния на половое созревание и никаких доказательств репродуктивной токсичности (спаривания и фертильности) после полового созревания. В исследованиях на молодых крысах в течение 1 месяца и молодых обезьянах в течение 39 недель наблюдались связанные с тофацитинибом эффекты на иммунные и гематологические параметры, соответствующие ингибированию JAK1/3 и JAK2. Эти эффекты были обратимыми и соответствовали тем, которые также наблюдались у взрослых животных при сходной экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Тофацитиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пленочная оболочка (цвет белый, опадрай II 33G28523 белый):

Гипромеллоза

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Макрогол

Триацетин

Тофацитиниб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пленочная оболочка (цвет голубой, опадрай II 33G90988 голубой):

Гипромеллоза

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Макрогол

Триацетин

Алюминиевый лак на основе индигокармина

Алюминиевый лак на основе бриллиантового синего

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 или 56 таблеток в банки из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышками из полипропилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него, с осушителем, или в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. По одной банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой. По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную. По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д. 28, помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

Электронная почта: info@axelpharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д. 28, помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

Электронная почта: info@axelpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тофацитиниб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed/Register/EAEU_SmPC).